

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



FR

40481/PCT

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

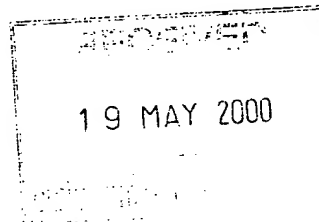
|  |    |   |
|--|----|---|
| (51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :<br>C07C 317/44, 317/46, C07D 319/06,<br>309/30 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 97/19917<br>(43) Date de publication internationale: 5 juin 1997 (05.06.97) |
|--|----|---|

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01782  
(22) Date de dépôt international: 12 novembre 1996 (12.11.96)  
(30) Données relatives à la priorité:  
95/14093 28 novembre 1995 (28.11.95) FR  
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL  
[FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).  
(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): SOLLADIE, Guy  
[FR/FR]; 4, rue d'Oslo, F-67000 Strasbourg (FR).  
BAUDER, Claude [FR/FR]; 16, boulevard Leblois,  
F-67000 Strasbourg (FR).  
(74) Mandataire: LHOSTE, Catherine; L'Oréal - D.P.I., 90, rue du  
Général-Roguet, F-92583 Clichy Cédex (FR).

(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.



(54) Title: METHOD FOR PREPARING (+)COMPACTIN AND (+)MEVINOLIN ANALOG COMPOUNDS HAVING A  $\beta$ -HYDROXY- $\delta$ -LACTONE GROUPING

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES A GROUPEMENT  $\beta$ -HYDROXY- $\delta$ -LACTONE ANALOGUES DE LA (+) COMPACTINE ET DE LA (+) MEVINOLINE

(57) Abstract

A novel method for preparing (+)compactin and (+)mevinolin analog compounds having a  $\beta$ -hydroxy- $\delta$ -lactone grouping is disclosed. The method for preparing said compounds uses novel reaction intermediates. Said reaction intermediates and the respective methods for preparing same are also disclosed.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de composés à groupement  $\beta$ -hydroxy- $\delta$ -lactone analogues de la (+) Compactine et de la (+) Mevinoline. Le procédé de préparation de ces produits fait intervenir de nouveaux intermédiaires réactionnels, également objets de l'invention ainsi que leurs procédés de préparation respectifs.



# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

|    |                           |    |  |    |                       |
|----|---------------------------|----|--|----|-----------------------|
| AT | Arménie                   | GB | Royaume-Uni                                | MW | Malawi                |
| AT | Autriche                  | GE | Géorgie                                    | MX | Mexique               |
| AU | Australie                 | GN | Guinée                                     | NE | Niger                 |
| BB | Barbade                   | GR | Grèce                                      | NL | Pays-Bas              |
| BE | Belgique                  | HU | Hongrie                                    | NO | Norvège               |
| BF | Burkina Faso              | IE | Irlande                                    | NZ | Nouvelle-Zélande      |
| BG | Bulgarie                  | IT | Italie                                     | PL | Pologne               |
| BJ | Bénin                     | JP | Japon                                      | PT | Portugal              |
| BR | Brésil                    | KE | Kenya                                      | RO | Roumanie              |
| BY | Bélarus                   | KG | Kirghizistan                               | RU | Fédération de Russie  |
| CA | Canada                    | KP | République populaire démocratique de Corée | SD | Soudan                |
| CF | République centrafricaine | KR | République de Corée                        | SE | Suède                 |
| CG | Congo                     | KZ | Kazakhstan                                 | SG | Singapour             |
| CH | Suisse                    | LI | Liechtenstein                              | SI | Slovénie              |
| CI | Côte d'Ivoire             | LK | Sri Lanka                                  | SK | Slovaquie             |
| CM | Cameroon                  | LR | Libéria                                    | SN | Sénégal               |
| CN | Chine                     | LT | Lituanie                                   | SZ | Swaziland             |
| CS | Tchécoslovaquie           | LU | Luxembourg                                 | TD | Tchad                 |
| CZ | République tchèque        | LV | Lettonie                                   | TG | Togo                  |
| DE | Allemagne                 | MC | Monaco                                     | TJ | Tadjikistan           |
| DK | Danemark                  | MD | République de Moldova                      | TT | Trinité-et-Tobago     |
| EE | Estonie                   | MG | Madagascar                                 | UA | Ukraine               |
| ES | Espagne                   | ML | Mali                                       | UG | Ouganda               |
| FI | Finlande                  | MN | Mongolie                                   | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FR | France                    | MR | Mauritanie                                 | UZ | Ouzbékistan           |
| GA | Gabon                     |    |  | VN | Viet Nam              |

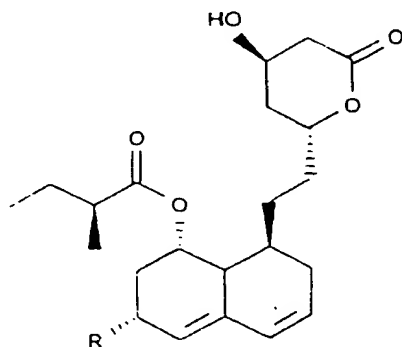


## Procédé de préparation de composés à groupement $\beta$ -hydroxy- $\delta$ -lactone analogues de la (+) Compactine et de la (+) Mevinoline

- L'invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de composés à groupement  $\beta$ -hydroxy- $\delta$ -lactone analogues de la (+) Compactine et de la (+) Mevinoline. Le procédé de préparation de ces produits fait intervenir de nouveaux intermédiaires réactionnels, également objets de l'invention ainsi que leurs procédés de préparation respectifs.
- 10 Les inhibiteurs d'HMG - Coenzyme A-réductase ( $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthyl Glutaryl - Coenzyme A-réductase notée ci-après HMG-CoA-réductase), famille à laquelle appartiennent la (+) Compactine et la (+) Mevinoline, sont des actifs pharmaceutiques utilisés par voie orale dans le traitement des hypercholestérolémies (taux plasmatiques de cholestérol trop élevés). Voir à cet
- 15 effet le document « Pharmacologie, Des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques », publié sous la direction de M. Schorderet, Editions Frison-Roche, seconde édition, 1992.

Ces inhibiteurs sont également utilisés dans le traitement des maladies liées à la présence excessive de cholestérol, telles que l'artériosclérose.

La (+) Compactine (formule 1 ci-après avec  $R=H$ ) et la (+) Mevinoline (formule 1 avec  $R=CH_3$ ) sont des molécules bien connues pour leur activité d'inhibiteur d'HMG-CoA-réductase :



(1)



En outre, de nombreux travaux ont été développés autour du fragment lactonique de ces molécules. En particulier on trouve dans les documents Chapleur, Y. « Progress in the chemical synthesis of antibiotics and related microbial products », Springer Verlag 1993, vol.2, 829-937 (Doc I), et T. Rosen et  
5 C.H. Heathcock Tetrahedron, Vol.42, N°18, 4909-4951, 1986 (Doc II), une revue des synthèses d'analogues de la (+) Compactine et de la (+) Mevinoline, analogues ayant conservé le fragment lactonique de ces dernières et dont la partie lipophile est simplifiée par rapport à la (+)-Compactine et à la (+)-Mevinoline. Toutefois, aucune des voies de synthèse connues pour de telles  
10 molécules n'est satisfaisante.

Les principales voies de synthèse du fragment lactonique de la lactone 1, sous forme optiquement active, utilisent des produits de départ commerciaux chiraux comme l'acide malique ou l'acide 2-glutamique (M. Majewski & co Tet.Lett. 1984,  
15 25, 2101 ; T. Minami & co Tet.Lett. 1993, 34, 513) ou des carbohydrates (M. Menges & co Synlett 1993, 901 ; M.S. Ernolenko & co, Tet.Lett.1994, 35, 715). D'autres comprennent une étape de réduction asymétrique avec des catalyseurs au Rhodium (M. Terada & co, Tet.Lett.1991, 32, 935 ; L. Shao & co, Tet.Lett.1991, 32, 7699) ou des réducteurs enzymatiques (F. Bennet & co,  
20 J.Chem.Soc. Perkin Transfer I, 1991, 133 ; M.H. Ansari, Tet.Lett. 1993, 34, 8271).

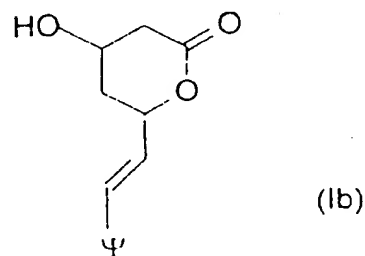
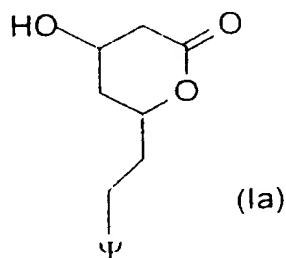
Ces synthèses ne sont pas dénuées d'inconvénients. En particulier, les produits de départ chiraux employés dans certaines de ces synthèses sont coûteux, de  
25 même que sont très coûteux les catalyseurs permettant d'induire une réduction asymétrique. D'autre part, les réductions asymétriques par voie enzymatique donnent des excès énantiomériques qui ne dépassent pas 80%.

On connaît également des synthèses qui ne présentent pas ces inconvénients  
30 comme celle décrite dans Tet.Lett., Vol.35, N°5, 715-718, 1994 mais nécessitent d'utiliser des réactifs et solvants dangereux, comme la pyridine et le tri-butylétain.



- Aussi, c'est avec étonnement que la demanderesse a découvert une nouvelle voie de synthèse d'analogues de la (+) Compactine et de la (+) Mevinoline. Cette voie de synthèse, facile à mettre en oeuvre, extrapolable à l'échelle industrielle, utilise un produit de départ peu coûteux, un agent chiral qui peut être fabriqué industriellement et présente un coût modéré. De plus, elle offre de bons rendements, et les produits de cette synthèse sont obtenus avec une excellente pureté énantiomérique (>98%). En outre, cette voie de synthèse permet d'accéder à de nouveaux analogues de la (+) Compactine et de la (+) Mevinoline.
- 10 L'invention a pour objet un nouveau procédé de préparation des produits répondant à l'une des formules (Ia) et (Ib) :

15



dans lesquelles Ψ représente un radical choisi parmi :

- 20 - les alkyles en C1-C40, linéaires ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement interrompus par des ponts éthers et/ou éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino primaire
- 25 C20, carboxyle, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, et parmi les radicaux aryle et les hétérocycles azotés, oxygénés, phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.



- les aryles, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino alkylamino et dialkylamino en C1-C20, nitro, thiol, carboxyle, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, aryles en C1-C20 et parmi les radicaux alkyles et aralkyles en C1-C20, saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, les hétérocycles azotés, oxygénés, phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.

- les aralkyles, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino alkylamino et dialkylamino en C1-C20, nitro, thiol, acide carboxylique, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, aryles en C1-C20 et parmi les radicaux alkyles et aralkyles en C1-C20, saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques.

- les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés ou soufrés, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino primaire secondaire ou tertiaire, nitro, thiol, acide carboxylique, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, et parmi les radicaux aryles, aralkyles, les hétérocycles azotés, oxygénés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.

25

Les formules (Ia) et (Ib) couvrent un nombre de produits très important, dont l'étendue dans le domaine des inhibiteurs de HMG - Coenzyme A-réductase est illustrée par les documents « Progress in the chemical synthesis of Antibiotics and related microbial products » Y. Chapleur, vol.2, 1993, 829-937, G.Lukacs Ed. Springer Verlag (Doc I) ; T. Rosen et C.H. Heathcock Tetrahedron, Vol.42, N°18, 4909-4951, 1986 (Doc II) et J. Prous « The year's drug news, therapeutic targets, 1994 edition », Prous science Publishers (Doc III). Outre les produits mentionnés

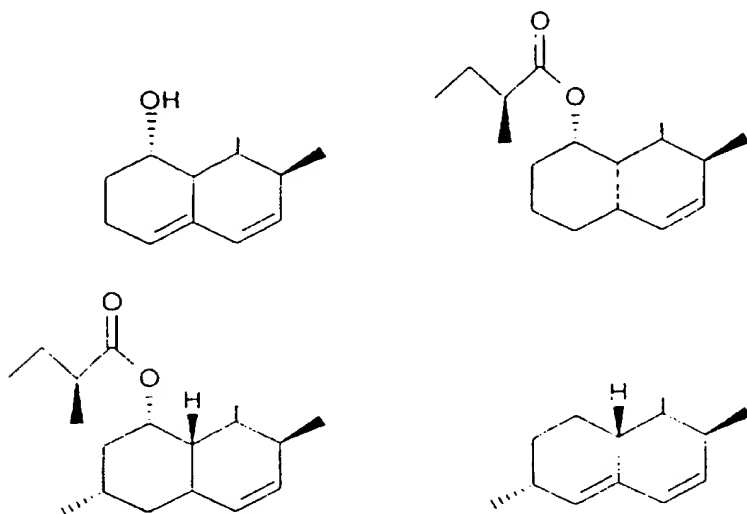
30



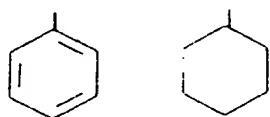
dans ces documents, le procédé objet de la présente invention permet un accès facile à de nombreuses autres molécules répondant aux formules Ia et Ib.

Parmi les radicaux représentés par  $\Psi$ , on peut citer par exemple les radicaux  
5 répondant aux formules suivantes et qui correspondent aux produits de formule (Ia) connus comme inhibiteurs de HMG - Coenzyme A-réductase :

10 Décrits dans Doc I :

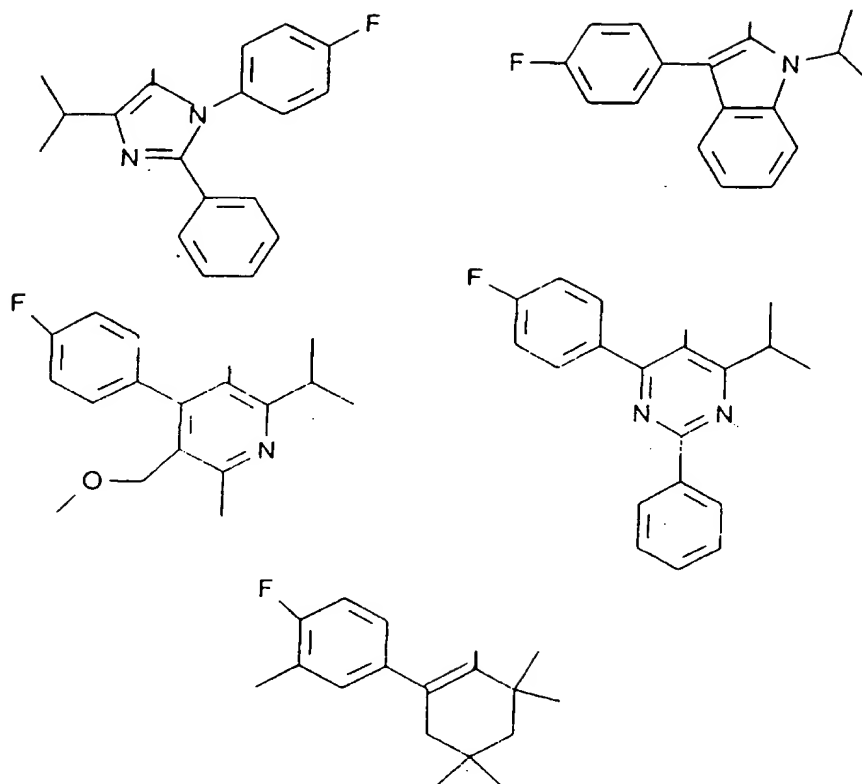


15





Décrits dans Doc III :



5

Les produits de formule (Ia) et de formule (Ib) comportent au moins deux carbones asymétriques. Aussi l'invention a pour objet un procédé de préparation de chacun des quatre diastéréoisomères répondant à l'une des formules (Ia) ou (Ib) pris isolément, ainsi que de leurs mélanges racémiques ou non.

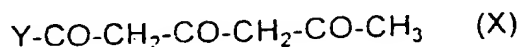
L'invention a pour objet un procédé de préparation des produits de formule (Ia) et (Ib), caractérisé en ce que :

15

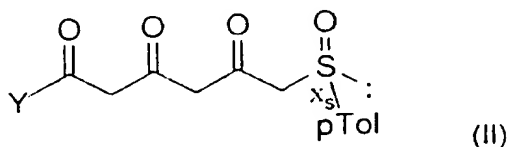
1) dans une première étape, on fait réagir le tri-anion du 3,5-di-oxo-hexanoate d'alkyle de formule (X) représentée ci-dessous, avec le (X's)-p-toluène (noté



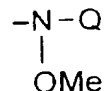
pTol) sulfinate de (-) ou de (+) menthyle pour obtenir le (Xs)-3,5-di-oxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate d'alkyle de formule (II).



5



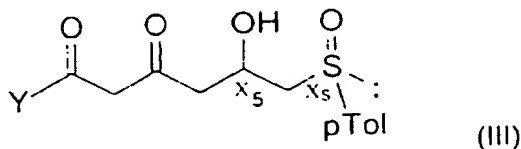
- Xs et X's désignant les configurations *R* ou *S* du soufre dans les deux molécules, avec  $X_s \neq X's$ , Y représentant un radical alkyloxy en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryloxy ou un radical aralkyloxy en C1-C18, un radical imidazolid, un radical alkylsulfure en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, arylsulfure, aralkylsulfure en C1-C18, un radical



- Q désignant un radical alkyle en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé. Quel que soit le choix de Y on désignera le groupement -COY du nom d'ester.

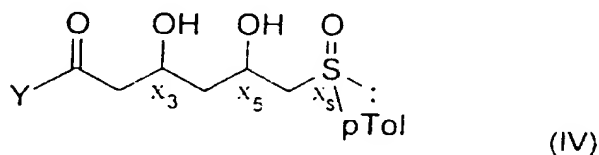
- 2). dans une seconde étape, on réduit de façon énantiosélective la fonction 5-carbonyl du (Xs)-3,5-di-oxo-6-paratolylsulfinyl hexanoate d'alkyle en alcool pour donner le [5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (III) ci-après. X<sub>5</sub> désignant la configuration du carbone C<sub>5</sub>, avec  $X_5 \neq Xs$  et Y ayant la même signification que ci-dessus,

25





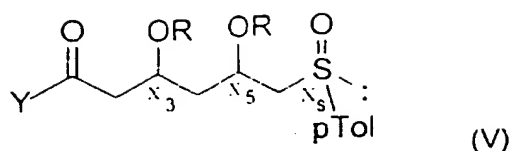
3) dans une troisième étape, on réduit de façon diastéréosélective la fonction 3-carbonyl du [5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle  
 5 pour obtenir le [3 (X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (IV) ci-après, X<sub>3</sub> désignant la configuration du carbone C<sub>3</sub>, en choisissant une méthode de réduction donnant X<sub>5</sub> = X<sub>3</sub> si l'on veut une configuration anti ou une méthode de réduction donnant X<sub>5</sub> ≠ X<sub>3</sub> si l'on veut une configuration syn des deux fonctions alcool, Y ayant la même signification que ci-  
 10 dessus,



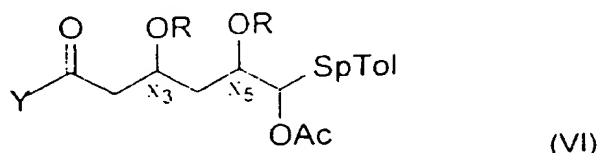
4) dans une quatrième étape, on protège les deux fonctions hydroxyle par des  
 20 radicaux alkyle en C1-C8 ou aryle ou aralkyle, des radicaux tri-alkylsilyle, ou par un radical alcane di-yle en C1-C8, un radical benzylidène, radicaux que l'on désignera R, pour obtenir un [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-3,5-di-alkyloxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (V) ci dessous, Y ayant la même signification que ci-dessus, lesdits radicaux n'étant pas déplacés dans les  
 25 conditions des étapes 5 et 6,



9

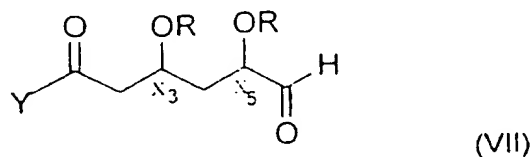


- 5) dans une cinquième étape, on réduit la fonction sulfoxyde en thioéther par une  
 5 réaction de Pummerer pour obtenir un [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)]-6-acétoxy-3,5-di-alkyloxy-6-  
 paratolyl-thio-hexanoate d'alkyle de formule (VI) ci-après, R et Y ayant la même  
 signification que ci-dessus,



10

- 6) dans une sixième étape, on transforme les fonctions en C6 en aldéhyde pour  
 obtenir le [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)] 6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la  
 15 formule (VII), Y et R ayant la même signification que ci-dessus.

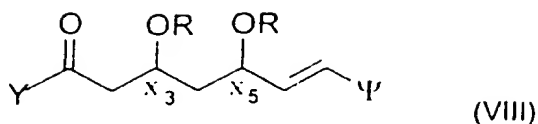


20

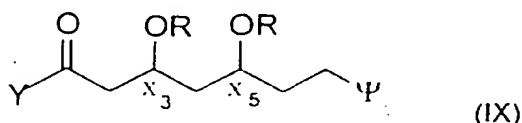
- 7) dans une septième étape on condense le [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)] 6-oxo 3,5-di-alkyloxy-  
 hexanoate d'alkyle de formule (VII) sur un réactif de Wittig Ph<sub>3</sub>P=CHΨ, avec Ψ  
 ayant la définition donnée ci-dessus, pour donner le produit de formule (VIII), R et  
 Y ayant la même signification que ci-dessus :

25





- 5 8) dans une huitième étape on réduit la double liaison pour obtenir :



9) dans une neuvième et dernière étape on élimine les groupes protecteurs des hydroxyle et on hydrolyse l'ester pour donner le produit de formule (Ia).

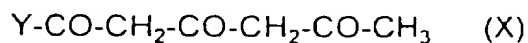
10

Selon une variante de l'invention on peut après l'étape 7) passer directement à l'étape 9) sans réduire la double liaison pour obtenir le produit de formule (Ib).

- 15 On peut également inverser l'ordre des étapes 8 et 9 pour accéder aux produits de formule (Ia).

#### Etape 1 :

20 Selon l'invention, on fait réagir le tri-anion du 3,5-dioxohexanoate d'alkyle de formule (X)



25 dans laquelle Y a la même définition que ci-dessus, avec le (X's)-p-toluène sulfinate de (-) ou de (+) menthyle pour obtenir le (Xs)-3,5-di-oxo-6-p-tolyl-sulfinyl hexanoate d'alkyle.

De façon préférentielle, on choisira Y parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, ter-butyl oxy, 1-imidazolidinyle, benzyloxy, N(OMe)Q, avec Q radical alkyle en C1-C6.



En raison de sa plus grande facilité de préparation et de manipulation, on choisit avantageusement  $Y=OCH_3$ .

La préparation du 3,5-di-oxo-hexanoate de méthyle, produit de départ, est connue, on pourra par exemple se référer à J.G. Batelan, Synth. Commun. 1976, 6, 81. Cette méthode de préparation peut être facilement appliquée aux autres 3,5-dioxohexanoate d'alkyle.

Pour la préparation des produits de formule (X) avec  $Y= N(OMe)Q$ , avec Q radical alkyle en C1-C6, on pourra se référer aux documents suivants : S. Nahm et S.M. Weinreb, Tet. Lett. 1981, Vol.22, 3815-3818 ; T.A. Oster et T.M. Harris, Tet. Lett. 1983, Vol.24, 1851-1854.

Le tri-anion du 3,5-di-oxo-hexanoate d'alkyle est obtenu de préférence par traitement avec de l'hydrure de sodium et soit du ter-butyl lithium soit du sec-butyl lithium en milieu anhydre à basse température. De façon encore plus préférentielle, cette réaction est effectuée en présence d'environ un équivalent d'hydrure de sodium et de deux équivalents de ter-butyl lithium ou en présence d'environ un équivalent d'hydrure de sodium et de deux équivalents de sec-butyl lithium. Préférentiellement la réaction est effectuée dans un solvant choisi parmi les éthers et encore plus préférentiellement le tétrahydrofurane. De façon préférentielle, cette réaction est effectuée à une température allant de  $-10^{\circ}C$  à  $+10^{\circ}C$ . Selon un mode préféré de réalisation de l'invention on fait cette réaction à une température voisine de  $0^{\circ}C$ .

Le (X's)-p-toluène sulfinat de menthyle, avec  $X's = R, S$ , est connu de l'homme du métier, on pourra par exemple se reporter à G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, Synthesis, 1987, 173. Le choix de l'un ou l'autre des isomères R ou S du p-toluène sulfinat de menthyle dépend de la configuration que l'on souhaite obtenir sur le carbone  $C_5$  après l'étape 2 de réduction de la cétone en  $C_5$ . Selon l'invention, le carbone  $C_5$  aura la même configuration,  $X_5=X's$ , que le soufre du (X's)-p-toluène sulfinat de menthyle. De façon préférentielle, cette réaction se



fait avec une quantité de p-toluène sulfinat de menthyle sensiblement égale à 50% en nombre de moles par rapport au nombre de moles de 3,5-di-oxo-hexanoate d'alkyle.

- 5 On sait que le (+) et le (-) menthol peuvent tous deux conduire à chacun des isomères *R* et *S* du p-toluène sulfinat de menthyle. Toutefois d'après G. Solladié, J. Hutt, A. Girardin, *Synthesis*, 1987, 173, on connaît une méthode de synthèse extrapolable à l'échelle industrielle et permettant de préparer le (*S*) p-toluène sulfinat de (-) menthyle. Cette méthode conduit de façon analogue à
- 10 partir du (+) menthol au (*R*) p-toluène sulfinat de (+) menthyle. On utilise donc de préférence l'un de ces deux réactifs. De façon préférentielle on souhaite obtenir un produit (Ia) ou (Ib) ayant la même configuration que les produits naturels connus comme inhibiteurs d'HMG - Coenzyme A-réductase, tels que la (+) Compactine et la (+) Mevinoline. Par conséquent, on utilise préférentiellement
- 15 dans la première étape le (*S*)-p-toluène sulfinat de menthyle, et pour les raisons exposées ci-dessus on utilise de préférence le (*S*)-p-toluène sulfinat de (-) menthyle.
- 20 Etape 2 :
- Selon l'invention, dans la seconde étape, on réduit de façon énantiosélective la fonction 5-carbonyle du (Xs)-3,5-di-oxo-6-paratolylsulfinyl hexanoate d'alkyle en alcool pour donner le [5(X<sub>s</sub>), S(Xs)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle, avec X<sub>s</sub> ≠ Xs. De façon préférentielle, cette réduction est faite en traitant
- 25 le (Xs)-3,5-di-oxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate d'alkyle par un hydrure respectant l'induction stéréochimique due au radical (Xs)-paratolylsulfinyle et ne réduisant pas le groupement -COY. En particulier, on peut citer l'hydrure de di-isobutyl aluminium, qui répond à ces conditions. De façon préférentielle cette réaction est conduite en milieu anhydre et les réactifs (produit de formule II et réducteur) sont
- 30 introduits à une température inférieure à -20°C. De façon encore plus préférentielle, cette réaction est faite dans le tétrahydrofurane et les réactifs sont introduits à une température de -50°C et encore plus préférentiellement aux



environs de  $-78^{\circ}\text{C}$ . On laisse ensuite le milieu revenir à température ambiante. Le démarrage de la réaction à basse température a pour but de garantir une stéréochimie exacte de  $\text{C}_5$ , toutefois cette condition n'est pas impérative et certains dérivés traités à  $0^{\circ}\text{C}$  présenteront la stéréochimie souhaitée.

5

A l'issue de ce traitement, seul le carbonyle en  $\text{C}_5$  a été réduit et il l'a été de façon stéréosélective. Ainsi, la réduction dans les conditions décrites ci-dessus du (*R*)-3,5-di-oxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate de méthyle donne le [5(*S*), *S*(*R*)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle et inversement la réduction du  
10 (*S*)-3,5-di-oxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate de méthyle donne le [5(*R*), *S*(*S*)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle.

### Etape 3 :

Selon l'invention, dans une troisième étape, on réduit de façon diastéréosélective  
15 la fonction 3-carbonyle du [5( $\text{X}_5$ ), *S*( $\text{X}_5$ )]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle pour obtenir le [3 ( $\text{X}_3$ ), 5( $\text{X}_5$ ), *S*( $\text{X}_5$ )]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle, avec au choix une méthode de réduction donnant  $\text{X}_5 = \text{X}_3$  si l'on veut une configuration anti ou une méthode de réduction donnant  $\text{X}_5 \neq \text{X}_3$  si l'on veut une configuration syn des deux fonctions alcool.

20

De façon préférentielle, si l'on souhaite obtenir une configuration syn des deux alcools, on fera la réduction en traitant le produit de départ (formule III) par du borohydrure de sodium en présence d'un agent chélatant. On peut citer parmi les agents chélatants les dérivés de métaux comme par exemple les dérivés du zinc  
25 du titane et du bore. Par exemple, on peut utiliser pour cette réaction le tétraisopropoxytitane, le bromure de zinc, le diéthylméthoxyborane. De façon préférentielle on utilisera comme agent chélatant du diéthylméthoxyborane. De façon préférentielle la réaction est conduite en milieu anhydre et les réactifs (produit de formule III, réducteur et agent chélatant) sont introduits à une  
30 température inférieure à  $0^{\circ}\text{C}$ . De façon préférentielle, cette réaction est mise en oeuvre en présence d'un excès de diéthylméthoxyborane et de borohydrure de sodium, dans le tétrahydrofurane en introduisant les réactifs à une température



inférieure à  $-20^{\circ}\text{C}$  et préférentiellement à  $-78^{\circ}\text{C}$ . Le démarrage de la réaction à basse température a pour but de garantir une stéréochimie exacte de  $\text{C}_3$ . Toutefois, cette condition n'est pas impérative et certains dérivés traités à  $0^{\circ}\text{C}$  présenteront la stéréochimie souhaitée.

5

Si l'on souhaite obtenir une configuration anti des deux alcools en  $\text{C}_3$  et  $\text{C}_5$ , on fera préférentiellement la réduction en traitant le produit de départ (produit de formule III) par du triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium. Pour la mise en oeuvre de cette réaction, on pourra par exemple se référer à G. Solladié,  
10 C. Dominguez, J. Org. Chem. 1994, 59, 3898.

Ainsi, par le choix de la configuration *R* ou *S* du p-toluène sulfinat de menthyle et le choix de la méthode de réduction de la troisième étape, on peut parfaitement  
15 contrôler la configuration des carbones  $\text{C}_3$  et  $\text{C}_5$ .

#### Etape 4 :

Selon l'invention, dans une quatrième étape, on protège les deux fonctions hydroxyle par des radicaux alkyle en C1-C8 ou aryle ou aralkyle des radicaux tri-  
20 alkylsilyle, ou par un radical alcane di-yle en C1-C8, un radical benzylidène, radicaux que l'on désignera R. Parmi les radicaux susceptibles d'être employés pour protéger les deux fonctions hydroxyle, on peut citer par exemple les radicaux méthyle, benzyle, *ter*butyldiméthylsilyle, *ter*butyldiphénylsilyle, ou les radicaux isopropylidène et benzylidène, ces deux derniers radicaux permettant à  
25 eux seuls de protéger simultanément les deux hydroxyle. De façon préférentielle, pour des raisons économiques et de facilité de manipulation on utilise pour cette protection un radical isopropylidène. Cette réaction de protection est faite par des moyens bien connus de l'homme du métier, on pourra par exemple traiter le  
30  $[3(\text{X}_3), 5(\text{X}_5), \text{S}(\text{X}_s)]$ -3,5-di-hydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle par du diméthoxypropane en présence de quantités catalytiques d'acide para toluène sulfonique dans l'acétone.



Etape 5 :

Selon l'invention, dans une cinquième étape, on réduit la fonction sulfoxyde du produit de formule (V) en thioéther par une réaction de Pummerer pour obtenir un [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)]-6-acétoxy-3,5-di-alkyloxy-6-paratolyl-thio-hexanoate d'alkyle. De façon préférentielle, cette réaction est conduite dans l'anhydride acétique ou dans l'anhydride trifluoroacétique, en présence d'un large excès d'acétate de sodium anhydre. Pour la mise en oeuvre de cette réaction on peut par exemple se reporter à Tet. Lett. 23, 5541, 1982.

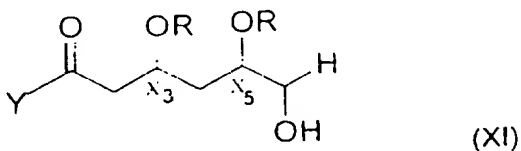
10 Etape 6

Selon l'invention, dans une sixième étape, on transforme les fonctions en C6 du produit de formule (VI) en aldéhyde pour obtenir le [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)] 6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (VII). Ces deux réactions peuvent être réalisées suivant plusieurs variantes :

15

6.1) Selon une première variante on peut :

6.1.a) réduire la fonction thioéther et hydrolyser l'acétate pour obtenir un alcool répondant à la formule (XI) :



20

puis :

6.1.b) oxyder l'alcool en C<sub>6</sub> en aldéhyde. Ces réactions sont bien connues de l'homme du métier, on pourra par exemple éliminer le soufre par un traitement au nickel de Raney dans un solvant protique, comme par exemple le méthanol, ou dans l'éthanol, mais on peut également faire cette réaction dans l'acétate d'éthyle ; puis l'acétate peut être éliminé en traitant le milieu par une base, de préférence du carbonate ou de l'hydrure de di-isobutyl aluminium (DIBAL). De préférence, on élimine le soufre avec un large excès de nickel de Raney, cette quantité étant ajustée en fonction de l'avancement de la réaction.

30



L'oxydation de l'hydroxyle en aldéhyde peut être faite par des moyens bien connus de l'homme du métier, comme par exemple par la méthode de Swern, pour laquelle on pourra se référer à Mancuso et Swern, Synthesis, 1981, 165-185.

6.2) Selon une seconde variante, on peut transformer directement les fonctions thioéther et acétate en aldéhyde (VII). Par exemple, on traite le produit (VI) par une base telle qu'un carbonate en milieu aqueux.

10

#### Etape 7 :

Selon l'invention, dans une septième étape on condense l'aldéhyde (VII) sur un réactif de Wittig  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}\Psi$ . Pour la préparation du réactif de Wittig et sa mise en oeuvre, on pourra se reporter à « Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 3e édition Wiley, 1985, 845-854 »

15

#### Etape 8 :

La réduction de la double liaison qui constitue la huitième étape du procédé objet de l'invention peut être faite par tout moyen connu de l'homme du métier, comme l'hydrogénation en présence d'un catalyseur, par exemple le palladium sur charbon.

20

La neuvième étape qui consiste à déprotéger les groupements protecteurs R des hydroxyle fait appel aux connaissances de l'homme du métier. Par exemple un traitement acide en milieu aqueux permet d'hydrolyser les groupements isopropylidène et ester méthylique. Pour la déprotection des produits de formule (VIII) ou (IX) avec  $\text{Y} = \text{N}(\text{OMe})\text{Q}$ , avec Q radical alkyle en C1-C6, on pourra se référer aux documents suivants : S. Nahm et S.M. Weinreb, Tet. Lett. 1981, Vol.22, 3815-3818 ; T.A. Oster et T.M. Harris, Tet. Lett. 1983, Vol.24, 1851-1854.

Lorsque les fonctions hydroxyle sont protégées par un groupement benzyle ou paranitrobenzyle, on peut avantageusement réduire la double liaison et déprotéger les hydroxyles au cours d'une même étape. De même lorsque l'ester

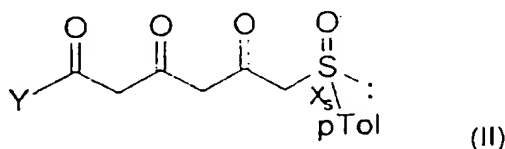
30



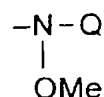
-COY est un ester benzylique, on pourra hydrolyser l'ester en même temps que l'on réduit la double liaison.

L'invention a également pour objet :

- 5 - les (Xs)-3,5-dioxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoates d'alkyle de formule (II),



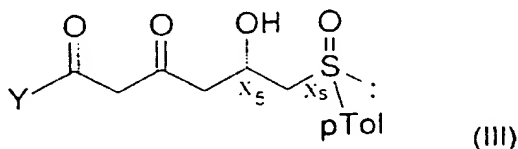
dans laquelle Xs désigne la configuration R ou S du soufre dans les deux molécules, Y représente un radical alkyloxy en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryloxy ou un radical aralkyloxy en C1-C18, un radical imidazolid, un radical alkylsulfure en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, arylsulfure ou aralkylsulfure en C1-C18, un radical



Q désignant un radical alkyle en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé

15

- les [5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoates d'alkyle de formule (III),

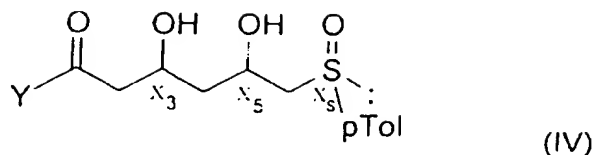


20

X<sub>5</sub> désignant la configuration du carbone C<sub>5</sub>, avec X<sub>5</sub> ≠ Xs, Xs et Y ayant la même signification que ci-dessus,

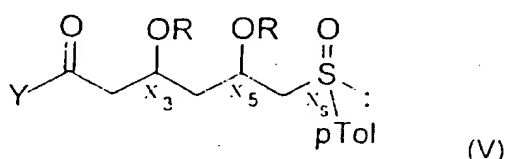
- les [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoates d'alkyle de formule (IV),
- 25





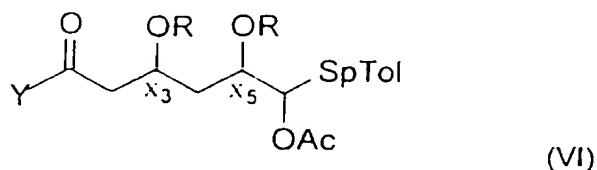
$X_3$  désignant la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_3$ ,  $Y$ ,  $X_3$  et  $X_5$  ayant la même signification que ci-dessus, avec  $X_3 = X_5$  ou avec  $X_3 \neq X_5$ .

- 5 - les  $[3(X_3), 5(X_5), S(X_5)]$ -3,5-di-alkyl-oxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoates d'alkyle de formule (V),



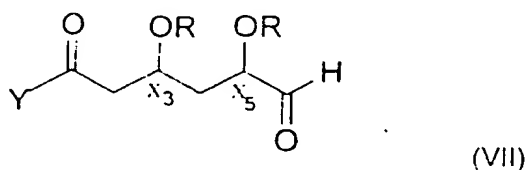
- R représentant un radical alkyle en C1-C8 ou un radical aryle ou aralkyle en C1-C8, des radicaux tri-alkylsilyle, ou un radical alcane di-yle en C1-C8, un radical benzyldène,  $Y$ ,  $X_3$  et  $X_5$  ayant la même signification que ci-dessus,

- les  $[3(X_3), 5(X_5)]$ -6-acétoxy-3,5-di-alkyloxy-6-paratolylthio-hexanoates d'alkyle de formule (VI),



$R$ ,  $Y$ ,  $X_3$  et  $X_5$  ayant la même signification que ci-dessus

- les  $[3(X_3), 5(X_5)]$  6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la  
20 formule (VII)

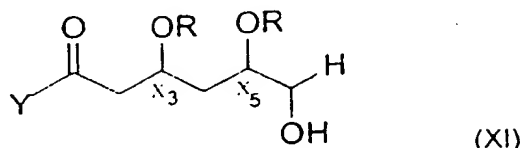


$Y$ ,  $R$ ,  $X_3$  et  $X_5$  ayant la même signification que ci-dessus.



- les [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)]-6-acétoxy-3,5-di-alkyloxy-6-hydroxy-hexanoates d'alkyle de formule (XI)

5



dans laquelle Y représente un radical alkyloxy en C2-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryloxy ou un radical aralkyloxy en C1-C18, un radical imidazolid, un radical alkylsulfure en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, arylsulfure ou aralkylsulfure en C1-C18, un radical

10

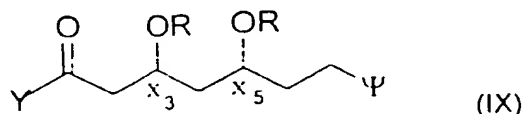


en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, R, X<sub>3</sub> et X<sub>5</sub> ayant la même signification que ci-dessus.

15

Selon une variante de l'invention, on peut également préparer les produits de formule (Ia) par un procédé comprenant les étapes 1 à 5 et 6.1.a, caractérisé en ce que l'on fait le triflate ou le tosylate de l'alcool (XI) puis qu'on le traite par un halogénure HalΨ, Hal désignant un atome de chlore de brome ou d'iode dans des conditions connues de l'homme du métier pour effectuer la substitution qui conduit au produit (IX) :

20



Celui-ci peut ensuite être déprotégé comme décrit ci-dessus pour donner (Ia).



Plus particulièrement l'invention a pour objet :

- 5           - le (R)-3,5-dioxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate de méthyle (formule II),
- le [5(S), S(R)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle (formule III),
- le [3(R), 5(S), S(R)]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle  
10       (formule IV),
- le [3(R), 5(S), S(R)]-3,5-dioxyisopropylidène-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle (formule V),
- 15       - le [3(R), 5(S)]6-acétoxy-syn-3,5-dioxyisopropylidène-6-paratolylthio-hexanoate de méthyle (formule VI),
- le [3(R), 5(S)]6-oxo-syn-3,5-dioxyisopropylidène-hexanoate de méthyle (formule VII),

20

On donne ci-après à titre d'exemple, afin d'illustrer l'objet de l'invention, sans pour autant limiter sa portée, le procédé permettant d'accéder au (4*R*,6*R*)-(+)-4-hydroxy-6-(2-phényléthyl)-tétrahydro-2H-pyran-2-one (2). Un schéma  
25 correspondant à ce procédé est donné dans les annexes 1 et 2.

#### Exemples :

- 30       Les spectres de RMN ont été faits sur un appareil de fréquence 200MHz, les mesures de pouvoir rotatoire sont faites à 25°C.



Exemple 1 : Synthèse du R-(+)-3,5-dioxo-6-p-tolylsulfinyl-hexanoate de méthyle  
(4) :

A une suspension de 2,2g de NaH (0,95mole) dans 250ml de tétrahydrofuranne,  
 5 maintenue à 0°C, est additionné au goutte à goutte 12,1g (0,0765mole) de 3,5-  
 dioxo-hexanoate de méthyle (6) en solution dans 25ml de tétrahydrofuranne. Le  
 mélange devient une suspension blanche épaisse à laquelle on additionne en  
 15min, à 0°C, à l'aide d'une cannule, 10g d'une solution 1,5M de t-butyl lithium  
 dans du pentane (0,15mole de t-butyl lithium). Au cours de l'addition, la solution  
 10 devient jaune, puis orange, puis enfin rouge. 11,31g de (-) menthyl (S)-para-  
 toluènesulfinate (0,038mole) en solution dans 35ml de tétrahydrofuranne est  
 ajouté goutte à goutte pendant 20min. On agite encore le mélange pendant  
 environ 40min à 0°C, jusqu'à disparition du sulfinate. Le milieu est alors dilué par  
 addition de 10ml d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , puis de 250ml  
 15 d'acétate d'éthyle et acidifié à pH 1 par addition de 170ml d'une solution aqueuse  
 d'acide chlorhydrique 1N puis d'acide sulfurique concentré. La phase aqueuse  
 est extraite trois fois par 150ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont  
 rassemblées pour donner une solution qui est lavée avec 100ml de saumure,  
 séchée sur sulfate de magnésium, puis le milieu est concentré sous vide. Le  
 20 résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) puis  
 cristallisé ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ ) pour donner 7,73g de cristaux de couleur jaune  
 pâle.

rendement : 68%

pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D = +261$  (c=0,98 ;  $\text{CHCl}_3$ )

25 point de fusion : 55-56°C

spectre RMN  $\text{H}^1$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : ce produit est entièrement sous forme énol

$\delta=14,51$ (s large, 1H) ;  $\delta=7,51$ (fragment A d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  
 $\Delta\nu=37\text{Hz}$ ) ;  $\delta=7,32$ (fragment B d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=37\text{Hz}$ ) ;  
 $\delta=5,65$ (s, 1H) ;  $\delta=3,72$ (s, 3H) ;  $\delta=3,69$ (fragment A d'un système AB, 1H,  
 $J_{\text{AB}}=14\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=17\text{Hz}$ ) ;  $\delta=3,58$ (fragment B d'un système AB, 1H,  $J_{\text{AB}}=14\text{Hz}$ ,  
 30  $\Delta\nu=17\text{Hz}$ ) ;  $\delta=3,35$ (s, 2H) ;  $\delta=2,40$ (s, 3H).



spectre RMN  $C^{13}$  ( $CDCl_3$ ) :

$\delta=188,9$  ;  $\delta=179,6$  ;  $\delta=167,4$  ;  $\delta=142,4$  ;  $\delta=139,6$  ;  $\delta=130,2$  ;  $\delta=124,1$  ;  $\delta=102,8$  ;  
 $\delta=64,9$  ;  $\delta=52,6$  ;  $\delta=45,3$  ;  $\delta=21,6$ .

5 analyse élémentaire ( $C_{14}H_{16}O_5S$ ) :

|             | C    | H   |
|-------------|------|-----|
| théorique : | 56,7 | 5,4 |
| trouvé :    | 56,7 | 5,5 |

10 Exemple 2 : Synthèse du [5(S), S(R)]-(+)-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle (7) :

A une solution de 5,88g (0,0198mole) du produit 4 dans 350ml de térahydrofuranne est additionné, au goutte à goutte, à  $-78^{\circ}C$ , 40,5mL d'une  
 15 solution 1M d'hydrure de diisobutyl aluminium (Dibal-H). Après 15min d'agitation sont additionnés 80ml de méthanol. Au bout d'une heure on laisse le mélange revenir à température ambiante puis les solvants sont évaporés sous vide pour donner une fine poudre orange que l'on dissout dans 300ml d'acétate d'éthyle. A cette solution est ajouté 20ml d'une solution aqueuse saturée de disodium L-  
 20 tartrate dihydrate. Ce mélange est agité pendant 12 heures à température ambiante puis acidifié à pH 4 par addition d'acide chlorhydrique concentré. La phase aqueuse est extraite deux fois par 150ml d'acétate d'éthyle puis saturée de NaCl, puis extraite une fois par 150ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont assemblées, puis cette solution est lavée avec de la saumure, séchée sur  
 25 sulfate de magnésium, et le milieu est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/ $CH_2Cl_2$  : 1/1) puis cristallisé ( $CH_2Cl_2/(CH_3CH_2)_2O$ ) pour donner 2,61g de cristaux, avec un excès énantiomérique d.e. >98%.

rendement : 44%

30 pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20}=+213$  ( $c=1,48$  ;  $CHCl_3$ ) ;  $[\alpha]_D^{20}=+153$  ( $c=0,90$  ; acétone)  
 point de fusion :  $120-121^{\circ}C$



spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9% de forme énol identifiée par un doublet à 4,12ppm,  $J=3,4\text{Hz}$ .

$\delta=7,52$ (fragment A d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=33\text{Hz}$ ) ;  
 $\delta=7,35$ (fragment B d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=33\text{Hz}$ ) ;  $\delta=4,62$ (m, 1H,  
 5 partie X d'un système ABX) ;  $\delta=4,21$ (d, 1H,  $J=2\text{Hz}$ ) ;  $\delta=3,71$ (s, 3H) ;  $\delta=2,90$ (partie  
 AB d'un système ABX, 2H,  $J_{\text{AB}}=13,4\text{Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}=9,4\text{Hz}$ ,  $J_{\text{BX}}=2,4\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=59\text{Hz}$ ) ;  
 $\delta=3,47$ (s, 2H) ;  $\delta=2,79$ (d, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ) ;  $\delta=2,42$ (s 3H).

spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :

10  $\delta=201,5$  ;  $\delta=167,2$  ;  $\delta=141,8$  ;  $\delta=139,2$  ;  $\delta=130,2$  ;  $\delta=124,0$  ;  $\delta=63,5$  ;  $\delta=60,4$  ;  
 $\delta=52,5$  ;  $\delta=49,6$  ;  $\delta=49,0$  ;  $\delta=21,4$ .

analyse élémentaire ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}$ ) :

|                | C    | H   |
|----------------|------|-----|
| 15 théorique : | 56,4 | 6,1 |
| trouvé :       | 56,3 | 6,2 |

Exemple 3 : Synthèse du [3(R), 5(S), S(R)]-(+)-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-  
 hexanoate de méthyle (8) :

20

A une solution de 1,089g (3,65mmole) du produit 7 dans un mélange de 35ml de tétrahydrofurane et de 7ml de méthanol refroidie à  $-78^\circ\text{C}$  est additionné rapidement 4ml d'une solution 1M de diéthylméthoxyborane (4mmole) dans du tétrahydrofurane. Cette addition provoque l'apparition d'un précipité blanc. Le  
 25 mélange est agité pendant 20min puis on additionne 178mg de  $\text{NaBH}_4$  (4,75mmole) en une seule fois, ce qui conduit à l'obtention d'une solution homogène. Après 4h d'agitation à  $-78^\circ\text{C}$ , on laisse la solution revenir à température ambiante et on additionne 4ml d'acide acétique et 60ml d'une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , ce qui donne une solution de pH7. La  
 30 phase aqueuse est extraite trois fois par 150ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont assemblées, puis cette solution est lavée avec de la saumure, séchée sur sulfate de magnésium, et le milieu est concentré sous vide. Le résidu



est une huile jaune que l'on distille trois fois par distillation azéotropique avec du méthanol et l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle) puis on la fait cristalliser à faible température (4°C) pour obtenir 1,09g de cristaux, avec un excès énantiomérique d.e. >98%.

5 rendement : 99,4%

pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D = +220$  (c=1,03 ; CHCl<sub>3</sub>) ;  $[\alpha]_D = +219$  (c=0,49 ; CHCl<sub>3</sub>)

point de fusion : 92-94°C

spectre RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta = 7,47$  (fragment A d'un système (AB)<sub>2</sub>, 2H, J<sub>AB</sub>=8Hz,  $\Delta\nu = 39,6$ Hz) ;

10  $\delta = 7,27$  (fragment B d'un système (AB)<sub>2</sub>, 2H, J<sub>AB</sub>=8Hz,  $\Delta\nu = 39,6$ Hz) ;  $\delta = 5,05$  (s large, 1H) ;  $\delta = 4,43$  (m, 1H) ;  $\delta = 4,27$  (m, 2H) ;  $\delta = 3,61$  (s, 3H) ;  $\delta = 2,83$  (partie AB d'un système ABX, 2H, J<sub>AB</sub>=13,2Hz, J<sub>AX</sub>=9,8Hz, J<sub>BX</sub>=2,5Hz,  $\Delta\nu = 30$ Hz) ;  $\delta = 2,43$  (d, 2H, J=6Hz) ;  $\delta = 2,35$  (s, 3H) ;  $\delta = 1,76-1,49$  (m, 2H).

15 spectre RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta = 172,9$  ;  $\delta = 142,2$  ;  $\delta = 140,3$  ;  $\delta = 130,6$  ;  $\delta = 124,5$  ;  $\delta = 68,1$  ;  $\delta = 66,5$  ;  $\delta = 64,2$  ;  $\delta = 52,3$  ;  $\delta = 42,7$  ;  $\delta = 42,2$  ;  $\delta = 21,9$ .

analyse élémentaire (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>S) :

|    |             |      |     |
|----|-------------|------|-----|
| 20 |             | C    | H   |
|    | théorique : | 56,0 | 6,7 |
|    | trouvé :    | 56,2 | 6,7 |

25 Exemple 4 : Synthèse du [3(R), 5(S), S(R)]-(+)-syn-3,5-dioxyisopropylidène-6-paratolylsulfinyl-hexanoate (9) de méthyle :

On dissout, dans 62ml d'acétone et 6,25ml de 2,2-diméthoxypropane, 1,17g du dihydrosulfoxyde **8** (3,89mmole) et 15mg d'acide para-toluènesulfonique (0,13 % en poids). On agite le mélange à température ambiante pendant 3h jusqu'à

30 disparition du produit de départ. Les solvants sont évaporés sous vide et le produit brut est dilué avec 100ml de dichlorométhane. A cette solution on ajoute 10ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Le mélange est agité pendant



15min à température ambiante puis dilué avec 50ml d'eau. La phase aqueuse est extraite deux fois par 50ml de dichlorométhane et l'ensemble des phases organiques est assemblé, lavé avec 100ml d'eau, séché sur sulfate de magnésium et concentré pour donner 1,3g du produit 9 sous forme de cristaux.

5 rendement : 98%

pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = +195$  ( $c=1,37$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

point de fusion : 110-111°C

spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :

10  $\delta=7,43$ (fragment A d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=42,2\text{Hz}$ ) ;  $\delta=7,21$ (fragment B d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=42,2\text{Hz}$ ) ;  $\delta=4,47$ -  
 $4,31$ (m, 1H) ;  $\delta=4,30$ - $4,14$ (m, 1H) ;  $\delta=3,53$ (s, 3H) ;  $\delta=2,43$ (m, 2H) ;  $\delta=2,32$ (partie  
 AB d'un système ABX, 2H,  $J_{\text{AB}}=15,6\text{Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}=7\text{Hz}$ ,  $J_{\text{BX}}=6\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=37,5\text{Hz}$ ) ;  
 $\delta=2,26$ (s, 3H) ;  $\delta=1,49$ (dt, 1H,  $J_{\text{gem}}=12\text{Hz}$ ,  $^3J=2\text{Hz}$ ) ;  $\delta=1,4$ (s, 3H) ;  $\delta=1,27$ (s, 3H) ;  
 $\delta=1,27$ - $1,05$ (m, 1H).

15

spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :

$\delta=171,2$  ;  $\delta=141,9$  ;  $\delta=141,8$  ;  $\delta=130,3$  ;  $\delta=124,1$  ;  $\delta=99,8$  ;  $\delta=66,0$  ;  $\delta=63,7$  ;  
 $\delta=65,0$  ;  $\delta=51,9$  ;  $\delta=41,3$  ;  $\delta=36,2$  ;  $\delta=30,2$  ;  $\delta=21,7$  ;  $\delta=20,0$  ;

20 analyse élémentaire ( $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$ ) :

|             | C    | H   |
|-------------|------|-----|
| théorique : | 60,0 | 7,1 |
| trouvé :    | 60,0 | 7,3 |

25 Exemple 5 : Synthèse du [3(R), 5(S)]6-acétoxy-syn-3,5-dioxyisopropylidène-6-paratolylthio-hexanoate de méthyle (10) :

30 On additionne 4,4g d'acétate de sodium anhydre (52,8mmole) à 1,8g (5,28mmole) du sulfoxyde 9. 130ml d'anhydride acétique est ajouté au mélange et l'ensemble est porté au reflux pendant 10h à 135°C. Après refroidissement le milieu est filtré sur celite et le solvant est évaporé par distillation azéotropique avec du toluène. Le solide brun que l'on récupère est dilué dans 50ml de



dichlorométhane et filtré sur celite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner une huile brune, mélange des deux isomères en position  $\text{C}_6$  en proportion 54/46.

5 spectre RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :

- $\delta=7,35$ (fragment A d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=56,2\text{Hz}$ ) ;  
 $\delta=7,07$ (fragment B d'un système  $(\text{AB})_2$ , 2H,  $J_{\text{AB}}=8\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=56,2\text{Hz}$ ) ;  $\delta=6$ (d, 1H,  $J=5,4\text{Hz}$ , isomère majoritaire) ;  $\delta=5,94$ (d, 1H,  $J=5,4\text{Hz}$ , isomère minoritaire) ;  
 $\delta=4,30-4,15$ (m, 1H) ;  $\delta=4,10-3,90$ (m, 1H) ;  $\delta=3,64$ (s, 3H) ;  $\delta=2,45$ (partie AB d'un  
 10 système ABX, 2H,  $J_{\text{AB}}=15,8\text{Hz}$ ,  $J_{\text{AX}}=7\text{Hz}$ ,  $J_{\text{BX}}=6\text{Hz}$ ,  $\Delta\nu=36,5\text{Hz}$ ) ;  $\delta=2,28$ (s, 3H) ;  
 $\delta=2,01$ (s, 3H) ;  $\delta=1,74$ (dt, 1H,  $J_{\text{gem}}=12,8\text{Hz}$ ,  $^3J=2,4\text{Hz}$ , isomère majoritaire) ;  
 $\delta=1,65$ (dt, 1H,  $J_{\text{gem}}=14,4\text{Hz}$ ,  $^3J=2,4\text{Hz}$ , isomère minoritaire),  $\delta=1,38$ (s, 3H, isomère majoritaire) ;  $\delta=1,34$ (s, 3H, isomère majoritaire) ;  $\delta=1,36$ (s, 3H, isomère minoritaire) ;  $\delta=1,34$ (s, 3H, isomère minoritaire) ;  $\delta=1,46-1,22$ (m, 1H).

15

spectre RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :

- $\delta=171,6$  ;  $\delta=170,2$  ;  $\delta=170,0$  ;  $\delta=139,1$  ;  $\delta=139,0$  ;  $\delta=134,7$  ;  $\delta=134,3$  ;  $\delta=130,3$  ;  
 $\delta=130,2$  ;  $\delta=128,6$  ;  $\delta=128,2$  ;  $\delta=99,9$  ;  $\delta=99,8$  ;  $\delta=83,3$  ;  $\delta=83,1$  ;  $\delta=70,8$  ;  $\delta=70,1$  ;  
 $\delta=66,0$  ;  $\delta=65,9$  ;  $\delta=51,2$  ;  $\delta=41,5$  ;  $\delta=33,1$  ;  $\delta=32,6$  ;  $\delta=30,3$  ;  $\delta=21,7$  ;  $\delta=21,5$  ;  
 20  $\delta=21,4$  ;  $\delta=20,0$ .

Exemple 6 : Synthèse du [3(R), 5(S)]-(+)-6-hydroxy-syn-3,5-dioxyisopropylidène-hexanoate de méthyle (11) :

25

1) première étape :

- A une solution de 1,29g (3,37mmole) de 10 dans 90ml d'éthanol est ajouté du nickel de Raney par portions, à température ambiante. La réaction est suivie par chromatographie sur plaque de silice (éluant :  $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 1/1). Le mélange  
 30 est filtré sur celite et le solide lavé au méthanol. On récupère la phase liquide et après évaporation sous vide des solvants, le résidu est purifié sur colonne de



silice (éluant : AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/1). On récupère 0,641g de cristaux blancs de [3(R), 5(S)]-(+)-6-acétoxy-3,5-dioxyisopropylidène-hexanoate de méthyle.

2)deuxième étape :

- 5 706mg de ce produit sont repris dans 70ml de méthanol. On ajoute au goutte à goutte à cette solution 927mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solution dans 6ml d'eau. La solution initialement incolore tourne au jaune et il se forme un précipité blanc. Après avoir agité pendant 3h à température ambiante on ajoute 50ml d'eau et du NH<sub>4</sub>Cl, jusqu'à l'obtention d'un pH7. La phase aqueuse est extraite trois fois par de
- 10 l'acétate d'éthyle, puis elle est saturée par du NaCl et extraite à nouveau trois fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, lavées, et les solvants sont évaporés sous vide pour donner 459mg du produit 11, sous la forme d'un liquide incolore.

15 rendement : 78%

pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = +9,7$  (c=1,85 ; CHCl<sub>3</sub>)

spectre RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

- $\delta = 4,33$ (tdd, 1H, J=11,4Hz, J=6,4Hz, J=2,6 Hz) ;  $\delta = 4,00$ (m, 1H) ;  $\delta = 3,67$ (s, 3H) ;  
 $\delta = 3,53$ (partie AB d'un système ABX, 2H, J<sub>AB</sub>=11,5Hz, J<sub>AX</sub>=6Hz, J<sub>BX</sub>=2,5Hz,  
 20  $\Delta\nu = 26$ Hz) ;  $\delta = 2,47$ (partie AB d'un système ABX, 2H, J<sub>AB</sub>=15,6Hz, J<sub>AX</sub>=6,9Hz,  
 J<sub>BX</sub>=6,1Hz,  $\Delta\nu = 39$ Hz) ;  $\delta = 2,18$ (s large, 1H) ;  $\delta = 1,50$ (dt, 1H, J<sub>gem</sub>=13,2Hz,  
<sup>3</sup>J=2,8Hz),  $\delta = 1,46$ (s, 3H) ;  $\delta = 1,37$ (s, 3H) ;  $\delta = 1,40-1,21$ (m, 1H).

spectre RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

- 25  $\delta = 171,8$  ;  $\delta = 99,5$  ;  $\delta = 70,1$  ;  $\delta = 66,3$  ;  $\delta = 66,0$  ;  $\delta = 52,1$  ;  $\delta = 41,6$  ;  $\delta = 32,4$  ;  $\delta = 30,4$  ;  
 $\delta = 20,2$ .

analyse élémentaire (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>) :

|                | C    | H   |
|----------------|------|-----|
| 30 théorique : | 55,0 | 8,3 |
| trouvé :       | 54,9 | 8,2 |



Exemple 7 : Synthèse du [3(R), 5(R)]-(+)-7phényl-3,5-dioxyisopropylidène-heptanoate de méthyle (12) :

1) première étape : 0,320ml de DMSO est ajouté au goutte à goutte à une solution  
5 de 0,2ml de chlorure d'oxalyle dans 5ml de dichlorométhane à -75°C. Après  
10min, 156,9mg (0,718mmole) de l'alcool 11 dilué dans 5ml de dichlorométhane  
est ajouté lentement à cette solution. Le mélange, hétérogène, est agité pendant  
1,5h et la température augmente jusqu'à -40°C. Le mélange est refroidi à -50°C  
avant d'ajouter 1,2ml de triéthylamine, puis on laisse le mélange revenir à la  
10 température ambiante sous agitation pendant 1h. 4ml de dichlorométhane sont  
ajoutés pour solubiliser le mélange. L'avancement de la réaction est suivi par  
chromatographie sur plaques de silice. Lorsque la réaction est finie, le milieu est  
dilué avec 20ml de dichlorométhane et 20ml d'une solution aqueuse saturée de  
NH<sub>4</sub>Cl, puis neutralisé avec 2ml d'une solution aqueuse à 10% d'acide  
15 chlorhydrique. La phase aqueuse est lavée trois fois à l'eau et avec de la  
saumure puis séchées sur sulfate de magnésium. Les solvants sont évaporés sous  
vide pour donner 125mg d'une huile jaune : le [3(R), 5(S)]-(+)-6-oxo-syn-3,5-  
dioxyisopropylidène-hexanoate de méthyle.

20  
2) deuxième étape : A une solution contenant 204mg de bromure de benzyl  
triphénylphosphonium dans 5ml de tétrahydrofurane anhydre est additionnée  
0,320ml d'une solution de n-butyl lithium 1,5M dans l'hexane. Le mélange est  
agité pendant 10min puis on ajoute une solution de 90mg de l'aldéhyde préparé à  
25 l'étape précédente dans 10ml de tétrahydrofurane anhydre. Le milieu est agité  
pendant 4h à température ambiante pour donner une solution jaune avec un  
précipité blanc. On ajoute ensuite 50ml de dichlorométhane et 60ml d'une  
solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl de sorte que l'on ajuste le pH à 6. La phase  
aqueuse est extraite deux fois par 50ml de dichlorométhane et la phase  
30 organique est séchée sur sulfate de magnésium, puis les solvants sont évaporés  
et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant :  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). On récupère 79,1mg de [3(R), 5(S)]-(+)-7-phényl-syn-3,5-



dioxyisopropylidène-6-heptenoate de méthyle sous la forme d'un mélange 85/15 d'isomère Z/E.

5 3) troisième étape :

Le produit préparé à l'étape précédente (30,4mg, 0,104mmole) est réduit en solution dans 6ml d'acétate d'éthyle sous hydrogène en présence de 25mg de palladium sur charbon (5%) pendant 24h. Le mélange est alors filtré sur celite, lavé au dichlorométhane et concentré pour donner 29,6mg de [3(R), 5(R)]-(+)-  
10 7phényl-3,5-dioxyisopropylidène-heptanoate de méthyle (12) sous la forme d'un liquide incolore.

rendement (trois étapes): 51%

pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D = +23$  (c=1,45 ; CHCl<sub>3</sub>)

15 spectre RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta = 7,32-7,13$ (m, 5H) ;  $\delta = 4,26$ (tdd, 1H, Hx d'un système ABX, J=12Hz, J=6,5Hz, J=2,6 Hz) ;  $\delta = 3,88-3,75$ (m, 1H) ;  $\delta = 3,68$ (s, 3H) ;  $\delta = 2,82-2,61$ (m, 2H) ;  $\delta = 2,46$ (partie AB d'un système ABX, 2H, J<sub>AB</sub>=15,4Hz, J<sub>AX</sub>=6,7Hz, J<sub>BX</sub>=6,3Hz,  $\Delta\nu=41$ Hz) ;  $\delta = 1,93-1,63$ (m, 2H) ;  $\delta = 1,56$ (dt, 1H, J<sub>gem</sub>=12Hz, <sup>3</sup>J=2,6Hz),  $\delta = 1,43$ (s, 3H) ;  $\delta = 1,40$ (s, 3H) ;  $\delta = 1,33-1,12$ (m, 1H).  
20

spectre RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta = 172,1$  ;  $\delta = 142,6$  ;  $\delta = 129,2$  ;  $\delta = 129,0$  ;  $\delta = 126,4$  ;  $\delta = 68,2$  ;  $\delta = 66,6$  ;  $\delta = 52,3$  ;  $\delta = 41,9$  ;  $\delta = 38,5$  ;  $\delta = 37,2$  ;  $\delta = 31,7$  ;  $\delta = 30,8$  ;  $\delta = 20,4$ .

25

analyse élémentaire (C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>) :

|             | C    | H   |
|-------------|------|-----|
| théorique : | 69,8 | 8,3 |
| trouvé :    | 69,1 | 8,5 |

30



Exemple 8 : Synthèse du (4R,6R)-(+)-4-hydroxy-6-(2-phényléthyl)-tétrahydro-2H-pyran-2-one (2) :

On porte une solution de 27mg de l'ester 12 dans 2ml d'acide acétique et 0,5ml  
 5 d'eau à 92°C pendant 2h. Après deux heures à température ambiante, la solution  
 est diluée par 20ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 10ml d'eau, puis neutralisée par une solution  
 aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>. La phase aqueuse est extraite quatre fois par 10ml  
 de dichlorométhane, la phase organique est lavée avec de la saumure et séchée  
 sur sulfate de magnésium. Le produit brut est purifié par chromatographie sur  
 10 silice. On récupère 16mg de 2 sous forme de cristaux que l'on fait recristalliser  
 dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane.

rendement : 81%

pouvoir rotatoire :  $[\alpha]_D^{20} = +71$  (c=0,94 ; CHCl<sub>3</sub>)

15 point de fusion : 108°C

spectre RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta = 7,09-7,44$  (m, 5H) ;  $\delta = 4,71$  (m, 1H) ;  $\delta = 4,37$  (m, 1H) ;  $\delta = 2,96-2,64$  (m, 4H) ;  
 $\delta = 2,17-1,69$  (m, 4H) ;  $\delta = 2,46$  (m, 1H)

20 spectre RMN C<sup>13</sup> (CDCl<sub>3</sub>) :

$\delta = 171,3$  ;  $\delta = 141,7$  ;  $\delta = 129,2$  ;  $\delta = 129,1$  ;  $\delta = 126,8$  ;  $\delta = 75,7$  ;  $\delta = 63,3$  ;  $\delta = 41,7$  ;  
 $\delta = 39,3$  ;  $\delta = 38,0$  ;  $\delta = 31,8$

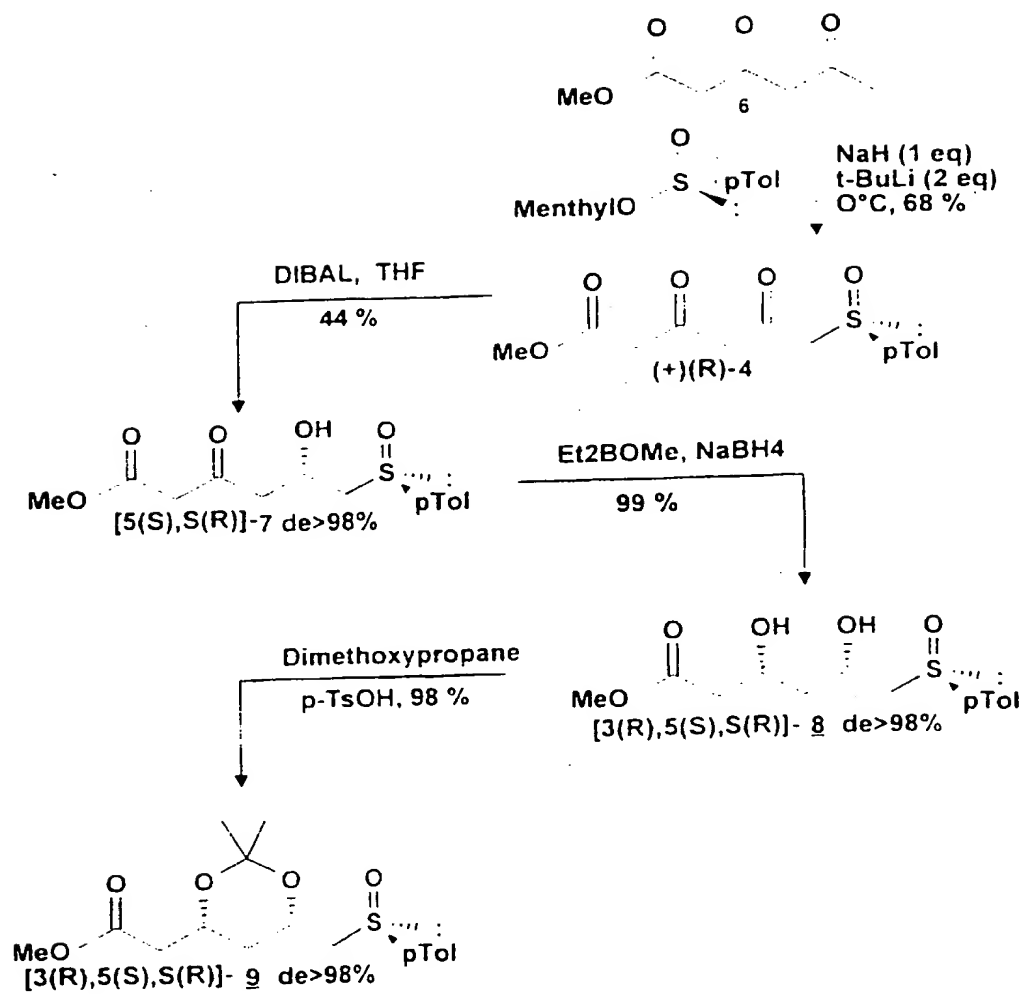
analyse élémentaire (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) :

|             |      |     |
|-------------|------|-----|
| 25          | C    | H   |
| théorique : | 70,9 | 7,4 |
| trouvé :    | 70,8 | 7,1 |



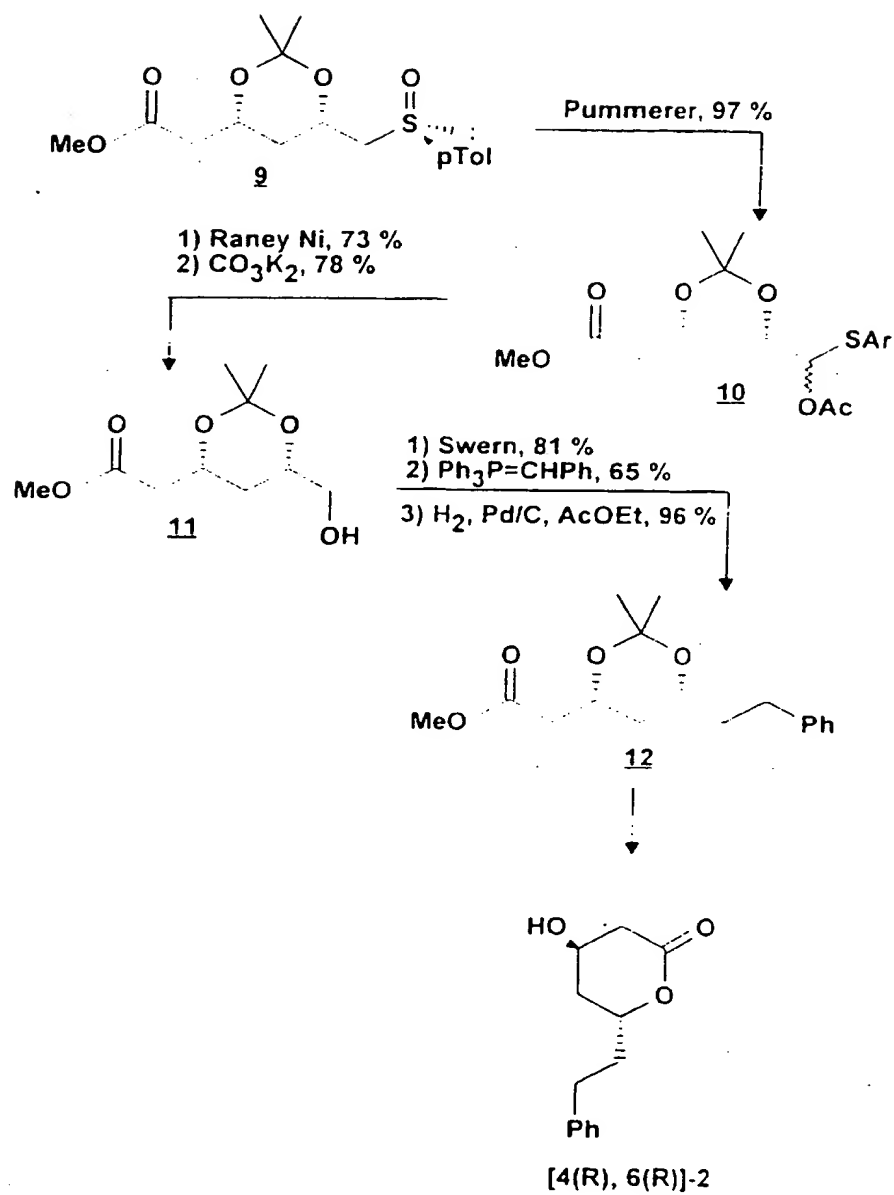
## Annexe 1

5





## Annexe 2

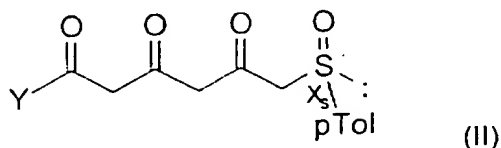




## Revendications

1- (Xs)-3,5-dioxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate d'alkyle répondant à la formule (II),

5

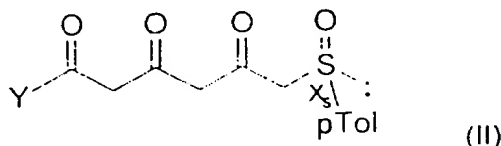


dans laquelle Xs désigne la configuration R ou S du soufre, caractérisé en ce que Y=OCH<sub>3</sub>.

10 2- Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le (R)-3,5-dioxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate de méthyle.

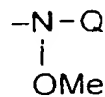
3- Procédé de préparation des (Xs)-3,5-dioxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoates d'alkyle répondant à la formule (II),

15



dans laquelle Xs désigne la configuration R ou S du soufre, Y représente un radical alkyloxy en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryloxy ou un radical aralkyloxy en C1-C18, un radical imidazolid, un radical alkylsulfure en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, arylsulfure ou aralkylsulfure en C1-C18, un radical

20



, Q désignant un radical alkyle en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, caractérisé en ce que l'on fait réagir le tri-anion du 3,5-di-oxo-hexanoate d'alkyle de formule (X) :

25  $\text{Y-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_3$  (X)



avec le (X's)-p-toluène sulfinat de (-) ou de (+) menthyle, X's désignant les configurations *R* ou *S* du soufre et X's ≠ Xs.

4- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le tri-anion du 3,5-di-  
5 oxo-hexanoate d'alkyle est obtenu par traitement avec de l'hydrure de sodium et soit du ter-butyl lithium soit du sec-butyl lithium en milieu anhydre à basse température.

5- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le tri-anion du 3,5-  
10 di-oxo-hexanoate d'alkyle est obtenu par traitement avec environ un équivalent d'hydrure de sodium et deux équivalents de ter-butyl lithium ou en présence d'environ un équivalent d'hydrure de sodium et deux équivalents de sec-butyl lithium.

15 6- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que la réaction est faite dans un solvant choisi parmi les éthers.

7- Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction est faite dans le tétrahydrofurane.

20

8- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, caractérisé en ce que la réaction est effectuée à une température allant de -10°C à +10°C.

9- Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction est faite à  
25 une température voisine de 0°C.

10- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 9, caractérisé en ce que cette réaction se fait avec une quantité de p-toluène sulfinat de menthyle sensiblement égale à 50% en nombre de moles par rapport au nombre de moles  
30 de 3,5-di-oxo-hexanoate d'alkyle.

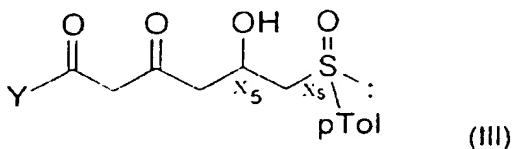


11- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 10, caractérisé en ce que on utilise le (S)-p-toluène sulfinat de (-) menthyle ou le (R)-p-toluène sulfinat de (+) menthyle.

5 12- Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que on utilise le (S)-p-toluène sulfinat de (-) menthyle.

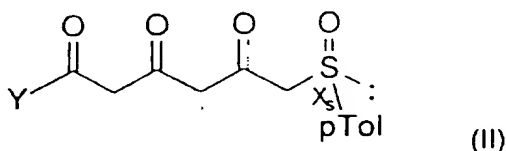
13- [5(S), S(R)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle.

10 14- Procédé de préparation des [5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoates d'alkyle répondant à la formule (III),



X<sub>5</sub> désignant la configuration *R* ou *S* du carbone C<sub>5</sub>, avec X<sub>5</sub> ≠ X<sub>s</sub>, Y ayant la même signification que dans la revendication 3. X<sub>s</sub> désignant la configuration *R* ou *S* du soufre, caractérisé en ce que l'on réduit en alcool de façon énantiosélective la fonction 5-carbonyle du (X<sub>s</sub>)-3,5-di-oxo-6-paratolylsulfinyl hexanoate d'alkyle répondant à la formule (II) :

20



dans laquelle X<sub>s</sub> désigne la configuration *R* ou *S* du soufre.

25 15- Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la réduction est faite par un hydrure respectant l'induction stéréochimique due au radical (X<sub>s</sub>)-paratolylsulfinyle et ne réduisant pas le groupement -COY.



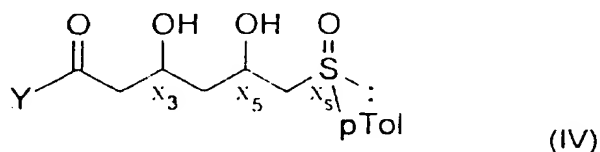
16- Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 et 15, caractérisé en ce que l'on utilise l'hydru de di-isobutyl aluminium.

5 17- Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que la réaction est conduite en milieu anhydre, les réactifs étant introduits à une température inférieure à  $-20^{\circ}\text{C}$  et on laisse ensuite le milieu revenir à température ambiante.

10 18- Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que la réaction est faite dans le tétrahydrofurane et les réactifs sont introduits à une température de  $-50^{\circ}\text{C}$ .

15 19- Procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, caractérisé en ce que les réactifs sont introduits à une température aux environs de  $-78^{\circ}\text{C}$ .

20- [3 ( $X_3$ ), 5( $X_5$ ), S( $X_s$ )]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (IV),



$X_3$  désignant la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_3$ , Y ayant la même signification que dans la revendication 3,  $X_s$  désignant la configuration *R* ou *S* du soufre,  $X_5$  désignant la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_5$ , avec  $X_5 \neq X_s$ .

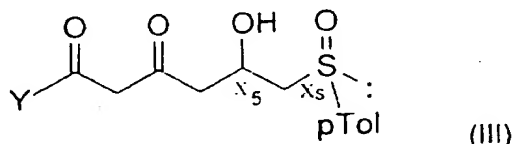
25

21- [3 ( $X_3$ ), 5( $X_5$ ), S( $X_s$ )]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle selon la revendication 20, caractérisés en ce que  $X_5 = X_3$ .



22- Procédé de préparation des produits selon les revendications 20 et 21, caractérisé en ce que l'on réduit la fonction 3-carbonyle d'un [5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoates d'alkyle répondant à la formule (III),

5



X<sub>5</sub> désignant la configuration *R* ou *S* du carbone C<sub>5</sub>, avec X<sub>5</sub> ≠ X<sub>s</sub>. Y ayant la même signification que dans la revendication 3, X<sub>s</sub> désignant la configuration *R* ou *S* du soufre, par un traitement avec du triacétoxyborohydrure de tétraméthylammonium.

10

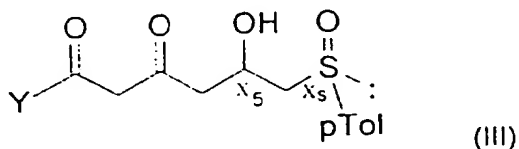
23- [3 (X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle selon la revendication 20, caractérisés en ce que X<sub>5</sub> ≠ X<sub>3</sub>.

15

24- Produit selon la revendication 23, caractérisé en ce qu'il est le [3(*R*), 5(*S*), S(*R*)]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle,

20

25- Procédé de préparation des produits selon les revendications 23 et 24, caractérisé en ce que l'on traite un [5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (III),



25

X<sub>5</sub> désignant la configuration *R* ou *S* du carbone C<sub>5</sub>, avec X<sub>5</sub> ≠ X<sub>s</sub>, Y ayant la même signification que dans la revendication 3, X<sub>s</sub> désignant la configuration *R* ou *S* du soufre, par du borohydrure de sodium en présence d'un agent chélatant.



26- Procédé selon la revendication 25, caractérisé en ce que l'agent chélatant est un dérivé du zinc du titane ou du bore.

5 27- Procédé selon la revendication 26, caractérisé en ce que l'agent chélatant est choisi parmi le tétraisopropyloxytitane, le bromure de zinc et le diéthylméthoxyborane.

28- Procédé selon la revendication 27, caractérisé en ce que l'agent chélatant est  
10 du diéthylméthoxyborane.

29- Procédé selon l'une quelconque des revendications 25 à 28, caractérisé en ce que la réaction est conduite en milieu anhydre.

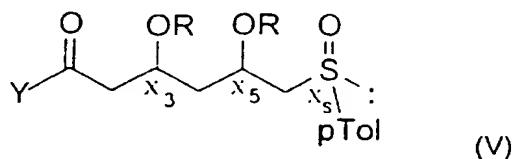
15 30- Procédé selon l'une quelconque des revendications 25 à 29, caractérisé en ce que les réactifs sont introduits à une température inférieure à 0°C.

31- Procédé selon l'une quelconque des revendications 25 à 30, caractérisé en ce que la réaction est mise en oeuvre en présence d'un excès de  
20 diéthylméthoxyborane et de borohydrure de sodium.

32- Procédé selon l'une quelconque des revendications 25 à 31, caractérisé en ce que la réaction est faite dans le tétrahydrofurane en introduisant les réactifs à une température inférieure à -20°C et préférentiellement à -78°C.

25

33- [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-3,5-di-alkyloxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (V),





dans laquelle les deux fonctions hydroxyles sont protégées par des radicaux alkyle en C1-C8 ou aryle ou aralkyle, des radicaux tri-alkylsilyle, ou par un radical alcane di-yle en C1-C8, un radical benzylidène, radicaux désignés R, Y et ayant la même signification que dans la revendication 3, Xs désignant la configuration R ou S du soufre, X<sub>3</sub> ayant la même signification que dans la revendication 20, X<sub>5</sub> désignant la configuration R ou S du carbone C<sub>5</sub>, avec X<sub>5</sub> ≠ Xs.

34- [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-3,5-di-alkyloxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle selon la revendication 33, caractérisé en ce que R est choisi parmi les radicaux méthyle, benzyle, terbutyldiméthylsilyle, terbutyldiphénylsilyle, isopropylidène et benzylidène, ces deux derniers radicaux permettant à eux seuls de protéger simultanément les deux hydroxyles.

35- [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-3,5-di-alkyloxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle selon la revendication 34, caractérisé en ce que R est le radical isopropylidène.

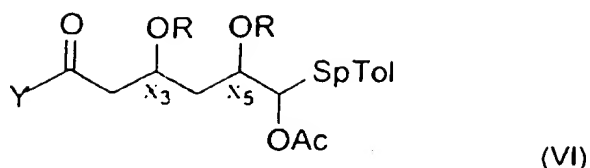
36- Produit selon la revendication 35, caractérisé en ce qu'il est le [3(R), 5(S), S(R)]-3,5-dioxyisopropylidène-6-paratolylsulfinyl-hexanoate de méthyle.

37- Procédé de préparation du produit selon l'une quelconque des revendications 33 à 36, caractérisé en ce que l'on protège les deux fonctions hydroxyles du produit selon l'une quelconque des revendications 20, 21, 23 et 24 par un radical R, R ayant la même signification que dans les revendications 33 à 35.

38- Procédé de préparation du produit selon les revendications 35 et 36, caractérisé en ce que l'on traite le [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-3,5-di-hydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle par du diméthoxypropane en présence de quantités catalytiques d'acide para toluène sulfonique dans l'acétone.

39- [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)]-6-acétoxy-3,5-di-alkyloxy-6-paratolyl-thio-hexanoate d'alkyle de formule (VI)





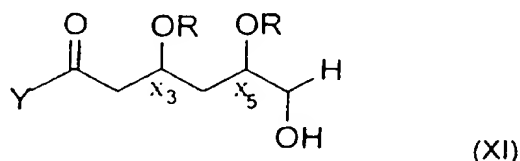
dans laquelle Y a la même signification que dans les revendications 1 à 3, R a la même signification que dans la revendication 33,  $X_3$  a la même signification que dans la revendication 20 et  $X_5$  désigne la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_5$ , avec  $X_5 \neq X_s$ .

40- Produit selon la revendication 39, caractérisé en ce qu'il est le [3(*R*), 5(*S*)]6-acétoxy-syn-3,5-dioxyisopropylidène-6-paratolylthio-hexanoate de méthyle.

41- Procédé de préparation du produit selon les revendications 39 et 40, caractérisé en ce que l'on réduit la fonction sulfoxyde du produit selon l'une des revendications 33 à 36 en thioéther par une réaction de Pummerer.

42- Procédé selon la revendication 41, caractérisé en ce que la réaction est conduite dans l'anhydride acétique ou dans l'anhydride trifluoroacétique, en présence d'un large excès d'acétate de sodium anhydre.

43- Procédé de préparation de [3( $X_3$ ), 5( $X_5$ )] 6-hydroxy 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (XI) :



dans laquelle Y a la même signification que dans la revendication 3, R a la même signification que dans la revendication 33,  $X_3$  a la même signification que dans la revendication 20 et  $X_5$  désigne la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_5$ , avec  $X_5 \neq X_s$ , caractérisé en ce que l'on réduit la fonction thioéther et que l'on hydrolyse l'acétate d'un produit selon l'une quelconque des revendications 39 et 40.

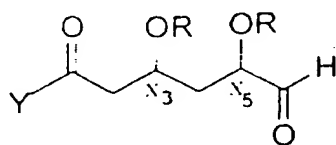


44- Procédé selon la revendication 43, caractérisé en ce que l'on fait un traitement au nickel de Raney dans un solvant protique ou dans l'acétate d'éthyle et que l'acétate est éliminé en traitant le milieu par une base.

5

45- Procédé selon la revendication 44, caractérisé en ce que l'acétate est éliminé par un traitement au carbonate ou à l'hydruure de di-isobutyl aluminium.

46- Procédé de préparation de  $[3(X_3), 5(X_5)]$  6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (VII) :

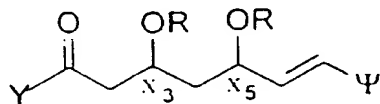


(VII)

dans laquelle Y a la même signification que dans la revendication 3, R a la même signification que dans la revendication 33,  $X_3$  a la même signification que dans la revendication 20 et  $X_5$  désigne la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_5$ , avec  $X_5 \neq X_s$ , caractérisé en ce que l'on traite le produit selon la revendication 39 ou 40 par du carbonate en milieu aqueux.

15

47- Procédé de préparation des produits répondant à la formule (VIII) :



(VIII)

20

dans laquelle Y a la même signification que dans la revendication 3, R a la même signification que dans la revendication 33,  $X_3$  a la même signification que dans la revendication 20 et  $X_5$  désigne la configuration *R* ou *S* du carbone  $C_5$ , avec  $X_5 \neq X_s$  et  $\Psi$  représente un radical choisi parmi :

25

- les alkyles en C1-C40, linéaires ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement interrompus par des ponts éthers et /ou substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino primaire secondaire ou tertiaire,



nitro, thiol, carboxyle, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, et parmi les radicaux aryles, les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.

- 5 - les aryles, éventuellement substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino alkylamino et dialkylamino en C1-C20, nitro, thiol, carboxyle, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, aryles en C1-  
10 C20 et parmi les radicaux alkyles et aralkyles en C1-C20, saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques, les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.

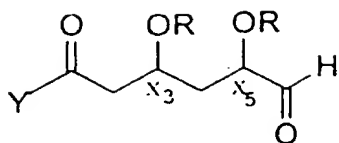
- les aralkyles, éventuellement substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-  
15 C20, amino alkylamino et dialkylamino en C1-C20, nitro, thiol, acide carboxylique, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, aryles en C1-C20 et parmi les radicaux alkyles et aralkyles en C1-C20, saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques.

20

- les hétérocycles azotés, oxygénés ou soufrés, éventuellement substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino primaire secondaire ou tertiaire, nitro, thiol, acide carboxylique, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, et parmi les radicaux aryles, aralkyles, les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés, caractérisé en ce que l'on condense un  $[3(X_3), 5(X_5)]$  6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (VII) :
- 25

30

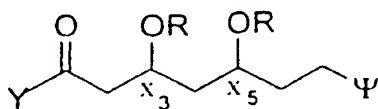




(VII)

sur un réactif de Wittig  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}\Psi$  puis que l'on fait une hydrogénation du produit obtenu par cette condensation en présence de palladium sur charbon.

- 5 48- Procédé de préparation des produits répondant à la formule (IX) :



(IX)

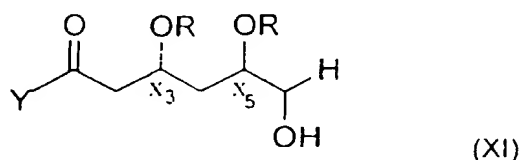
dans laquelle Y a la même signification que dans la revendication 3, R a la même signification que dans la revendication 33,  $X_3$  a la même signification que dans la revendication 20,  $X_5$  désigne la configuration R ou S du carbone  $C_5$ , avec  $X_5 \neq X_3$  et  $\Psi$  représente un radical choisi parmi :

- 10 - les alkyles en C1-C40, linéaires ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés, éventuellement interrompus par des ponts éthers et /ou substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino primaire secondaire ou tertiaire,
- 15 nitro, thiol, carboxyle, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, et parmi les radicaux aryles, les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.
- 20 - les aryles, éventuellement substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino alkylamino et dialkylamino en C1-C20, nitro, thiol, carboxyle, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, aryles en C1-C20 et parmi les radicaux alkyles et aralkyles en C1-C20, saturés ou insaturés,
- 25 linéaires, ramifiés ou cycliques, les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés.
- les aralkyles, éventuellement substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-



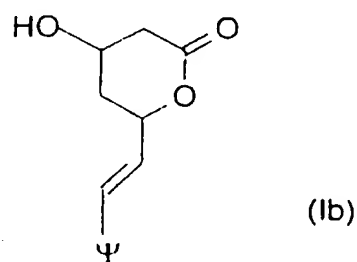
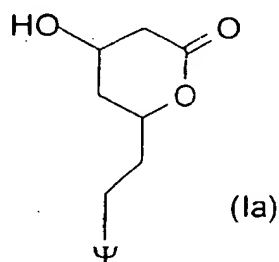
C20, amino alkylamino et dialkylamino en C1-C20, nitro, thiol, acide carboxylique, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, aryles en C1-C20 et parmi les radicaux alkyles et aralkyles en C1-C20, saturés ou insaturés, linéaires, ramifiés ou cycliques.

- les hétérocycles azotés, oxygénés ou soufrés, éventuellement substitués par au moins un substituant choisi parmi les groupements halogène, hydroxyle, alcoxy en C1-C20, acyloxy en C1-C20, amino primaire secondaire ou tertiaire, nitro, thiol, acide carboxylique, amido, carboxylate d'alkyle en C1-C20, carboxylate d'aryle, carboxylate d'aralkyle en C1-C20, alkylamido en C1-C20, arylamido, aralkylamido en C1-C20, et parmi les radicaux aryles, aralkyles, les hétérocycles azotés, oxygénés phosphorés et soufrés en C1-C20, saturés ou insaturés, ce procédé étant caractérisé en ce que l'on fait le triflate ou le tosylate d'un [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)] 6-hydroxy 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (XI) :



puis qu'on le traite par un halogénure HalΨ', Hal désignant un atome de chlore de brome ou d'iode, dans des conditions de substitution.

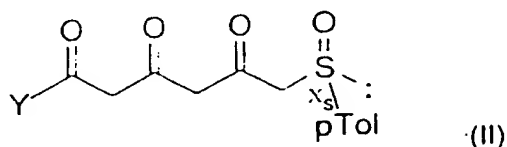
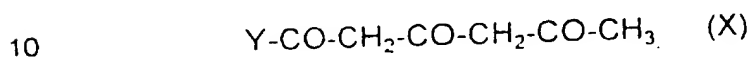
49- Procédé de préparation de produits répondant à l'une des formules (Ia) et (Ib)



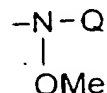


dans laquelle  $\Psi'$  a la même signification que dans la revendication 48, caractérisé en ce qu'il comprend au moins une étape choisie parmi les étapes 1 à 8 suivantes :

- 5 1) dans la première étape, on fait réagir le tri-anion du 3,5-di-oxo-hexanoate d'alkyle de formule (X) avec le (X's)-p-toluène (noté pTol) sulfinat de (-) ou de (+) menthyle pour obtenir le (Xs)-3,5-di-oxo-6-p-tolylsulfinyl hexanoate d'alkyle de formule (II),



- 15 Xs et X's désignant les configurations *R* ou *S* du soufre dans les deux molécules, avec  $Xs \neq X's$ , Y représentant un radical alkyloxy en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, un radical aryloxy ou un radical aralkyloxy en comprenant au plus 18 atomes de carbone, un radical imidazolid, un radical alkylsulfure en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, arylsulfure, aralkylsulfure en C1-C20, un radical

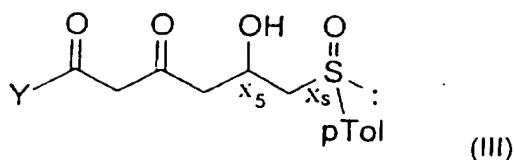


20

Q désignant un radical alkyle en C1-C18 linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé

- 25 2) dans la seconde étape, on réduit de façon énantiosélective la fonction 5-carbonyle du (Xs)-3,5-di-oxo-6-paratolylsulfinyl hexanoate d'alkyle en alcool pour donner le [5(X<sub>5</sub>), S(Xs)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (III) ci-après, X<sub>5</sub> désignant la configuration du carbone C<sub>5</sub>, avec  $X_5 \neq Xs$  et Y ayant la même signification que ci-dessus,

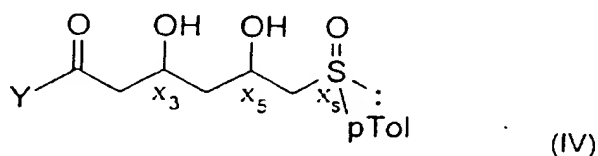




5

3) dans la troisième étape, on réduit de façon diastéréosélective la fonction 3-carbonyle du [5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-5-hydroxy-3-oxo-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle pour obtenir le [3 (X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-3,5-dihydroxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (IV) ci-après, X<sub>3</sub> désignant la configuration du carbone C<sub>3</sub>, en choisissant une méthode de réduction donnant X<sub>5</sub> = X<sub>3</sub> si l'on veut une configuration anti ou une méthode de réduction donnant X<sub>5</sub> ≠ X<sub>3</sub> si l'on veut une configuration syn des deux fonctions alcool, Y ayant la même signification que ci-dessus,

15



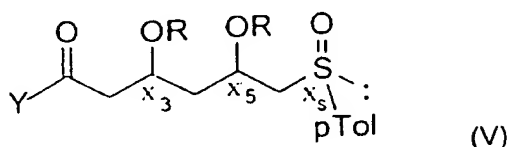
20

4) dans la quatrième étape, on protège les deux fonctions hydroxyle par des radicaux alkyle en C1-C8 ou aryle ou aralkyle, des radicaux tri-alkylsilyle, ou par un radical alcane di-yle en C1-C8, un radical benzylidène, radicaux que l'on désignera R, pour obtenir un [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>), S(X<sub>s</sub>)]-3,5-di-alkyloxy-6-paratolylsulfinyl-hexanoate d'alkyle de formule (V) ci dessous, Y ayant la même

25



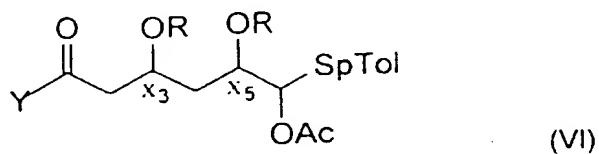
signification que ci-dessus, lesdits radicaux n'étant pas déplacés dans les conditions des étapes 5 et 6.



5

5) dans la cinquième étape, on réduit la fonction sulfoxyde en thioéther par une réaction de Pummerer pour obtenir un [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)]-6-acétoxy-3,5-di-alkyloxy-6-paratolyl-thio-hexanoate d'alkyle de formule (VI) ci-après, R et Y ayant la même signification que ci-dessus,

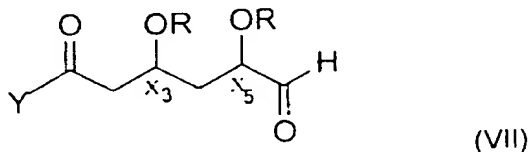
10



15

6) dans la sixième étape, on transforme les fonctions en C6 en aldéhyde pour obtenir le [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)] 6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle répondant à la formule (VII), Y et R ayant la même signification que ci-dessus,

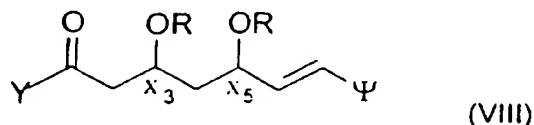
20



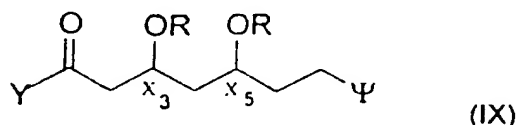


7) dans la septième étape on condense le [3(X<sub>3</sub>), 5(X<sub>5</sub>)] 6-oxo 3,5-di-alkyloxy-hexanoate d'alkyle de formule (VII) sur un réactif de Wittig Ph<sub>3</sub>P=CHΨ, avec Ψ ayant la définition donnée dans la revendication 55, pour donner le produit de formule (VIII), R et Y ayant la même signification que ci-dessus :

5



10 8) dans la huitième étape on réduit la double liaison pour obtenir le produit de formule (IX) suivant :



15 9) dans la neuvième et dernière étape on élimine les groupes protecteurs R des hydroxyle et on hydrolyse l'ester -COY du produit de formule (VIII) ou du produit de formule (IX) pour donner respectivement le produit de formule (Ib) ou le produit de formule (Ia).



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PC1/FR 96/01782

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07C317/44 C07C317/46 C07D319/06 C07D309/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br/>vol. 6, no. 11, November 1995, OXFORD, GB,<br/>pages 2679-2682, XP002024874<br/>G. SOLLADIE, ET AL.: "Enantioselective<br/>synthesis of a bicyclic ketal induced by<br/>chiral sulphoxides: (-)-(1R,3R,5S)-endo-<br/>1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane<br/>" see the whole document<br/>---<br/>-/--</p> | 1-38                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 February 1997

Date of mailing of the international search report

20.02.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 96/01782

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.       |
|------------|---|-----------------------------|
| P,X        | JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>vol. 60, no. 24, 1 December 1995,<br>WASHINGTON, DC, US,<br>pages 7774-7777, XP002024875<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Chiral sulfoxides<br>in asymmetric synthesis: enantioselective<br>synthesis of the lactonic moiety of<br>(+)-compactin and (+)-mevinolin.<br>Application to a compactin analogue"<br>see the whole document<br>--- | 1-49                        |
| A          | TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 33, no. 12, 17 March 1992, OXFORD,<br>GB,<br>pages 1605-1608, XP002010057<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Asymmetric<br>synthesis of beta-hydroxyketones,<br>precursors of chiral 1,3-diols, from<br>beta,delta-diketosulfoxides"<br>see the whole document<br>---  | 1-3,13,<br>22               |
| A          | TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br>vol. 3, no. 1, January 1992, OXFORD, GB,<br>pages 33-38, XP002010058<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Synthesis of<br>optically active<br>beta,delta-diketo-p-tolylsulfoxides"<br>see page 34<br>---   | 1-3                         |
| A          | TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br>vol. 5, no. 9, September 1994, OXFORD, GB,<br>pages 1717-1726, XP002010059<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Asymmetric<br>synthesis induced by chiral sulfoxides:<br>2-deoxy-sugars from beta-ketoesters via<br>malic acid"<br>see the whole document<br>---   | 3,14,20,<br>33,39,<br>41,43 |
| A          | TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 31, no. 18, 1990, OXFORD, GB,<br>pages 2545-2548, XP002010060<br>G. WESS, ET AL.: "Stereoselective<br>synthesis of HR 780 a new highly potent<br>HMG-CoA reductase inhibitor"<br>see the whole document<br>---   | 43,46                       |
| A          | TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br>vol. 1, no. 5, 1990, OXFORD, GB,<br>pages 307-310, XP000142279<br>K. PRASAD, ET AL.: "A highly<br>stereoselective route to the four<br>stereoisomers of a six-carbon synthon"<br>see the whole document<br>---   | 22,46                       |

-/--



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCI/FR 96/01782

| C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|---|---|-----------------------|
| Category *  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X   | <p>TETRAHEDRON LETTERS,<br/>vol. 25, no. 23, 1984, OXFORD, GB,<br/>pages 2435-2438, XP002010062<br/>K. PRASAD, ET AL.: "A novel<br/>diastereoselective synthesis of the<br/>lactone moiety of compactin"<br/>see page 2437</p> <p>-----</p> | 47                    |
| A   |   | 46                    |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De Internationale No  
FR 96/01782

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07C317/44 C07C317/46 C07D319/06 C07D309/30

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07C C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | <p>TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br/>vol. 6, no. 11, Novembre 1995, OXFORD, GB,<br/>pages 2679-2682, XP002024874<br/>G. SOLLADIE, ET AL.: "Enantioselective<br/>synthesis of a bicyclic ketal induced by<br/>chiral sulphoxides: (-)-(1R,3R,5S)-endo-<br/>1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane<br/>"<br/>voir le document en entier<br/>---<br/>-/--</p> | 1-38                          |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*A\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 Février 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20.02.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R



| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| P,X   | JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,<br>vol. 60, no. 24, 1 Décembre 1995,<br>WASHINGTON, DC, US,<br>pages 7774-7777, XP002024875<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Chiral sulfoxides<br>in asymmetric synthesis: enantioselective<br>synthesis of the lactonic moiety of<br>(+)-compactin and (+)-mevinolin.<br>Application to a compactin analogue"<br>voir le document en entier<br>--- | 1-49                          |
| A   | TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 33, no. 12, 17 Mars 1992, OXFORD, GB,<br>pages 1605-1608, XP002010057<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Asymmetric<br>synthesis of beta-hydroxyketones,<br>precursors of chiral 1,3-diols, from<br>beta,delta-diketosulfoxides"<br>voir le document en entier<br>---  | 1-3,13,<br>22                 |
| A   | TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br>vol. 3, no. 1, Janvier 1992, OXFORD, GB,<br>pages 33-38, XP002010058<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Synthesis of<br>optically active<br>beta,delta-diketo-p-tolylsulfoxides"<br>voir page 34<br>---  | 1-3                           |
| A   | TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br>vol. 5, no. 9, Septembre 1994, OXFORD, GB,<br>pages 1717-1726, XP002010059<br>G. SOLLADIE, ET AL.: "Asymmetric<br>synthesis induced by chiral sulfoxides:<br>2-deoxy-sugars from beta-ketoesters via<br>malic acid"<br>voir le document en entier<br>---   | 3,14,20,<br>33,39,<br>41,43   |
| A   | TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 31, no. 18, 1990, OXFORD, GB,<br>pages 2545-2548, XP002010060<br>G. WESS, ET AL.: "Stereoselective<br>synthesis of HR 780 a new highly potent<br>HMG-CoA reductase inhibitor"<br>voir le document en entier<br>---   | 43,46                         |
| A   | TETRAHEDRON: ASYMMETRY,<br>vol. 1, no. 5, 1990, OXFORD, GB,<br>pages 307-310, XP000142279<br>K. PRASAD, ET AL.: "A highly<br>stereoselective route to the four<br>stereoisomers of a six-carbon synthon"<br>voir le document en entier<br>---   | 22,46                         |
|   | ---   |                               |
|   | -/--  |                               |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dém: Internationale No  
1/ FR 96/01782

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                | no. des revendications visées |
| X   | TETRAHEDRON LETTERS,<br>vol. 25, no. 23, 1984, OXFORD, GB,<br>pages 2435-2438, XP002010062                                    | 47                            |
| A   | K. PRASAD, ET AL.: "A novel<br>diastereoselective synthesis of the<br>lactone moiety of compactin"<br>voir page 2437<br>----- | 46                            |